



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**DOTTORATO DI RICERCA IN**  
**Fisiopatologia Clinica e dell'invecchiamento**  
**e Scienze Infermieristiche**

CICLO XXXIII

COORDINATORE Prof. Cosmi Lorenzo

**Il delirium in Ortogeriatría: dalla prevenzione al trattamento  
nell'anziano ricoverato in Area Trauma**

Settore Scientifico Disciplinare MED/09

**Dottorando**

Dott.ssa Ceccofiglio Alice

**Tutore**

Prof. Ungar Andrea

**Coordinatore**

Prof. Cosmi Lorenzo

Anni 2017/2020

# **Il delirium in Ortogeriatría: dalla prevenzione al trattamento nell'anziano ricoverato in Area Trauma**

## **Sintesi elaborato**

Le ricerche presentate in questa tesi di Dottorato mettono in luce tutta la complessità del paziente anziano ricoverato in ortogeriatría. I pazienti ricoverati per trauma sono molto anziani e affetti da grave comorbidità e spesso disabilità. L'analisi della fragilità all'ingresso è un potente predittore, insieme alla presenza di comorbidità ed in particolare di insufficienza renale, dello sviluppo di complicanze geriatriche quali soprattutto il delirium, a sua volta elemento prognostico sfavorevole per il successivo follow-up. L'elevata incidenza di delirium riscontrata sia dai dati della Letteratura che dai risultati della presente Tesi rappresenta una sfida per il futuro. La prevenzione del delirium è uno dei principali compiti di tutti gli operatori dell'ortogeriatría e purtroppo siamo ancora lontani dalla effettiva capacità di ridurre l'incidenza. Conoscerne i predittori potrà aiutare a sviluppare protocolli specifici per i pazienti più a rischio, a partire da modifiche della logistica ospedaliera, passando anche attraverso attenzioni anestesilogiche e di trattamento post-operatorio. L'anziano fragile ricoverato in ortogeriatría è una sfida molto importante per la medicina geriatrica del futuro.

# INDICE

<b>1. Introduzione</b>	<b>2</b>
1.1 La frattura del femore prossimale	2
1.2 Il delirium	10
1.3 L'ortogeriatría e i modelli ortogeriatrici	16
<b>2. Ricerche personali</b>	<b>35</b>
2.1 Il delirium e la valutazione multidimensionale geriatrica nel paziente con frattura del femore prossimale: i predittori anamnestici	35
2.1.1 Premessa e scopo	35
2.1.2 Soggetti e metodi	36
2.1.3 Risultati	46
2.1.4 Discussione e conclusioni	71
2.2 Il delirium e la funzione renale nel paziente ricoverato in ortogeriatría	76
2.2.1 Premessa e scopo	76
2.2.2 Soggetti e metodi	77
2.2.3 Risultati	83
2.2.4 Discussione e conclusioni	95
<b>2.3 Conclusioni</b>	<b>102</b>
<b>3. Bibliografia</b>	<b>102</b>
<b>4. Allegato</b>	<b>113</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 LA FRATTURA DEL FEMORE PROSSIMALE

La frattura del terzo prossimale del femore rappresenta nella popolazione anziana un evento estremamente frequente, con particolare incremento dell'incidenza sopra i sessantacinque anni e nel sesso femminile. Gli anziani presentano un alto rischio di incorrere in una frattura del femore sia per l'aumento della prevalenza di cadute, che per le modificazioni della massa ossea correlate all'avanzare dell'età. Questo evento espone le persone anziane ad un elevato rischio di morte e in coloro che sopravvivono è frequente lo sviluppo di un declino funzionale che conduce a disabilità, riduzione della qualità di vita e alto rischio di istituzionalizzazione.

### **Cenni di epidemiologia e prognosi**

Nella popolazione ultrasessantacinquenne la frattura del femore prossimale rappresenta la causa più comune di ospedalizzazione nei reparti di ortopedia. Nel 1997 *Gullberg B et al.* hanno stimato 1.26 milioni di fratture del femore nel mondo, cifra destinata a raddoppiare entro il 2025, se non si verificheranno cambiamenti nell'incidenza specifica per sesso ed età. Basandosi sulle tendenze secolari il numero di questo tipo di fratture potrebbe aggirarsi intorno a 4.5 milioni nel 2050. (*Gullberg B et al, 1997*) Ogni anno negli Stati Uniti circa 300.000 persone riportano una frattura del femore. (*Berry S et al, 2016*) L'incidenza aggiustata per età è mutata nei decenni: è aumentata del 9% nelle donne tra il 1986 e il 1995, passando da 964,2/100.000 persone a 1050,9/100.000, per poi diminuire nel 2005 del 24,5%, registrando 793,5 casi ogni 100.000 abitanti. Negli uomini si è verificato lo stesso andamento con incidenza nel 1986 pari a 392,4/100.000, nel 1995 stimata a 456,6/100.000 e nel 2005 registrata in calo con 369/100.000 abitanti. (*Cooper C et al, 2011*) *Brown et al.*, basandosi su stime già note dell'incidenza in America, ipotizzano per il 2050 458.000 fratture, se persisterà anche in futuro il leggero declino accennato a inizio secolo, mentre ignorando la lieve diminuzione osservata negli ultimi anni, fornisce una stima di

oltre un milione di fratture di femore prossimale in America, con prevalenza maggiore nelle donne ultrasessantacinquenni. (*Brown CA et al, 2012*)

L'andamento dell'incidenza di questo fenomeno in Italia è stato studiato per il periodo 2000-2009. Dal 2000 al 2005, si sono verificate 507.671 fratture di femore in pazienti con più di 65 anni. Nell'83% di questi casi erano interessati pazienti sopra ai 75 anni, con un aumento del numero di incidenza in questa fascia di età del 16% nei 6 anni di osservazione. Tra le donne, l'84% dei casi ha coinvolto pazienti over 75, con un aumento del 28% nel corso dei sei anni. Anche in termini di incidenza per 10.000 abitanti l'andamento è risultato simile: nelle donne di età superiore ai 75 anni questa è aumentata del 18,6% tra il 2000 e il 2005; un aumento dell'incidenza del 17% è stato registrato anche nelle donne di età compresa tra i 65 e i 74 anni. Nell'anno 2005, 94.471 pazienti ultrasessantacinquenni sono stati ospedalizzati per frattura di femore in Italia, con una stima dei costi complessivi per ricovero e riabilitazione vicina a un miliardo di euro. Durante il decennio 2000-2009, si è verificato un incremento complessivo del 30% del numero di fratture di femore in l'Italia. Negli stessi anni, l'incidenza per 10.000 abitanti è aumentata del 14,5% negli uomini e del 12,1 % nelle donne. Un dato interessante, che gli autori hanno riportato per le donne di età compresa tra i 65 e i 74 anni, è quello di una riduzione del 8% dell'incidenza nel periodo 2004-2009, indicando per la prima volta un'inversione dell'andamento temporale, almeno per questa classe di età. (*Piscitelli P et al, 2010; Piscitelli P et al, 2014; Rossini M et al, 2005*)

L'età media al momento dell'evento è di ottanta anni e quasi la totalità degli ospedalizzati ha superato sessantacinque anni, con incidenza che appare particolarmente in crescita al di sopra dei settantacinque anni. L'80% del totale delle fratture di femore avviene nelle donne, la prevalenza è pari al 20% nel sesso femminile e al 10% in quello maschile. (*Le Blanc KE et al, 2014*) Nei residenti in casa di cura a lungo termine la probabilità di frattura del femore è doppia e la prognosi peggiore. (*Neuman MD et al, 2014*)

Negli anziani la frattura del femore comporta un declino funzionale, una riduzione della qualità di vita e un alto rischio di mortalità. Coloro che subiscono una frattura del femore presentano un rischio di mortalità a breve e lungo termine maggiore rispetto ai coetanei non fratturati. (*Giannoulis D et al, 2016*) Il rischio di morte intraospedaliera associato a questo tipo di frattura è del 7-14%, del 5-10% a un

mezzo e raggiunge il 14-36% a un anno dall'evento. I dati raccolti in Inghilterra grazie al "National Hip Fracture Database" mostrano una continua riduzione della mortalità a trenta giorni grazie all'approccio di intervento multidisciplinare, passando da 11.5% nel 2003, a 8,1% nel 2013 e a 7.5% nel 2015. (*Mundi S et al 2014*)

I fattori predittivi negativi per la prognosi sono il sesso maschile, l'età avanzata, un maggior numero di comorbidità con un alto punteggio di Charlson Comorbidity Index, bassi livelli di emoglobina all'ammissione (<10, g/dL), presenza di demenza e decadimento cognitivo. (*Sheikh HQ et al, 2017*) Anche il grado di dipendenza nelle attività della vita quotidiana (ADL) influenza la prognosi e l'incidenza della frattura del femore nell'anziano. Smith et al hanno infatti constatato come la disabilità cresca nelle persone nei dieci mesi precedenti alla frattura, passando da una prevalenza del 20% due anni prima dell'evento, a una del 44% trenta giorni prima dell'ospedalizzazione. (*Smith AK et al, 2015*)

Se la mortalità a breve termine sembra iniziare diminuire, le stime della disabilità restano quasi invariate. Il 30% dei pazienti dopo una frattura del femore diventa disabile permanente, il 40% perde la capacità di deambulare autonomamente, l'80% non è in grado di svolgere in autonomia attività della vita quotidiana (ADL) e il 20% dei sopravvissuti deve trasferirsi in una struttura di cura a lungo termine. (*Neuman MD et al, 2014*) Gli studi di tre diversi paesi hanno dimostrato come la mobilità a un anno dopo la frattura dell'anca sia significativamente peggiore rispetto a quella dei soggetti di controllo non fratturati della stessa fascia di età; Boonen et al hanno stimato una prevalenza di disabilità nella deambulazione per tre metri pari al 54% dopo un anno dalla frattura, rispetto al 21% riscontrato nel gruppo di controllo. (*Boonen S et al, 2014; Magaziner J et al, 2003; Norton R et al, 2000*) Frequentemente coloro che, anche prima dell'evento presentavano limitazioni dell'autonomia, ne sperimentano una nuova nell'anno successivo all'intervento, con maggior richiesta di assistenza per salire le scale, camminare e andare in bagno. Allo stesso modo subiscono una crescente limitazione nelle IADL, con particolare riferimento ai lavori di casa, alla preparazione dei pasti e allo shopping. Oltre alle disabilità fisiche, il 50% dei pazienti ospedalizzati presenta deficit cognitivi e stati confusionali acuti durante il ricovero, che nel 25% dei casi persistono ancora dopo due mesi. (*Magaziner J et al, 2015*) La frattura del femore espone gli anziani a un tasso maggiore di istituzionalizzazione: dei

pazienti che vivono nelle proprie case prima dell'evento il 6% di quelli sotto i 75 anni e il 33% degli ultra-ottantacinquenni vengono trasferiti in una casa di cura. (Osnes EK et al, 2004)

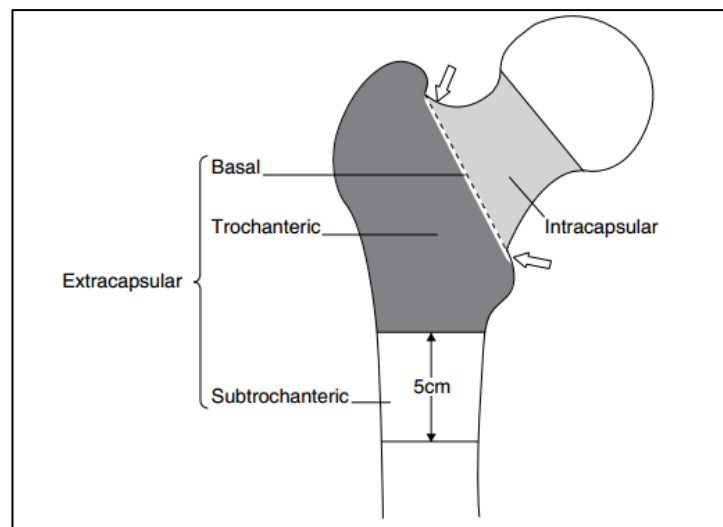
L'anziano risulta essere più soggetto al verificarsi delle fratture di femore per la concomitante presenza di alterazioni quantitative e qualitative del tessuto osseo che ne inficiano la resistenza, e per l'alto rischio di caduta associato a reazioni protettive ridotte e rallentamento nei tempi di risposta. Il 90% delle fratture dell'epifisi prossimale del femore è dovuto a traumi a bassa energia, come una caduta dalla posizione eretta con contusione a terra di un fianco. Alla condizione osteoporotica e al rischio di caduta si correlano vari fattori come l'età avanzata, il sesso femminile, lo stato socio-economico, la carenza di vitamina D, la riduzione dei livelli di attività fisica, mobilità e forza muscolare associati all'età e alla paura di cadere, la farmacoterapia cronica con diuretici dell'ansa e inibitori della pompa protonica che diminuiscono l'assorbimento di calcio, o con benzodiazepine e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina che favoriscono sedazione e ipotensione posturale. (Neuman MD et al, 2014; Neto JSH et al, 2011)

All'esame obiettivo i pazienti con frattura del femore prossimale lamentano dolore all'inguine omolaterale. In posizione supina mantengono l'arto interessato in posizione di rotazione esterna e questo appare accorciato per la trazione esercitata sul moncone distale dai muscoli glutei e ileopsoas. Alla mobilizzazione, il dolore e la limitazione funzionale sono marcati: il paziente non riesce a flettere l'anca per sollevare attivamente la gamba estesa. La diagnosi di frattura viene posta con una radiografia, se questa risulta negativa e persiste ancora il sospetto di frattura è necessario eseguire una tomografia computerizzata, capace di evidenziare anche lesioni di minore entità.

Le fratture dell'estremo prossimale del femore sono classificate in due grandi categorie in base alla sede (Figura 1). Le fratture intracapsulari o mediali sono a carico della testa o del collo del femore e si dividono in sottocapitate e mediocervicali. Essendo la circolazione dell'epifisi prossimale di tipo terminale e garantita quasi esclusivamente dalle arterie circonflesse mediale e laterale, questo tipo di frattura, specie se scomposta, interrompe l'apporto di sangue alla testa del femore determinandone la necrosi. Le fratture extracapsulari o laterali comprendono invece le fratture intertrocanteriche e sottotrocanteriche; queste essendo localizzate nella zona dei massicci trocanterici non intaccano la

circolazione della testa e presentano prognosi migliore per la guarigione. Le fratture mediali sono inoltre distinte in quattro diverse tipologie sulla base della posizione della testa del femore mediante la classificazione di Garden. Le fratture di grado uno di Garden sono incomplete e ingranate in valgismo, quelle di grado due sono complete ma senza scomposizione dei frammenti, il grado tre rappresenta fratture complete con una parziale scomposizione dei monconi, mentre il grado quattro comprende fratture completamente scomposte.

**Figura 1. Classificazione delle fratture di femore prossimale**



La localizzazione della rima di frattura e il grado di scomposizione, insieme alle condizioni di salute, all'età e al livello funzionale precedente del soggetto influenzano la scelta del trattamento. La mortalità nell'anziano trattato conservativamente è quattro volte maggiore rispetto a quanto avviene con l'intervento cruento. Sottoporre il paziente all'operazione implica anche abbreviare i tempi di degenza e di immobilizzazione, permettendo una precoce verticalizzazione, riducendo il grado di dipendenza futura e le complicanze legate alla prolungata immobilità, quali lesioni da pressione, polmoniti e trombosi venosa profonda.

Il trattamento chirurgico per le fratture mediali composte prevede l'osteosintesi con viti cannulate, se la testa femorale è in posizione di valgismo e il soggetto è giovane. Il rischio maggiore nello scegliere un trattamento conservativo per questo tipo di fratture è lo spostamento di un moncone che determina la non-unione della rima e nel tempo la formazione di una pseudoartrosi, a cui si somma



nell'anziano fragile la prolungata immobilizzazione, peggiorando il quadro clinico e funzionale. Nelle fratture mediali scomposte, data l'alta probabilità di necrosi del capo femorale, viene privilegiato l'intervento di artroplastica parziale, sostituendo solo la testa del femore, per soggetti anziani o con minor grado di mobilità; mentre nei pazienti attivi e con maggiore aspettativa di vita si esegue una protesi totale di anca, sostituendo entrambi i capi articolari e preferendo uno stelo cementato che migliora la mobilità e riduce il dolore. La scelta del mezzo di fissazione impiegato nelle fratture laterali è guidata dalla posizione dei monconi: nelle fratture instabili si usa un chiodo endomidollare, mentre nelle stabili si predilige la fissazione con vite e placca per la stabilizzazione. (AAOS guidelines, 2014)

Una complicanza potenzialmente disabilitante dopo l'artroplastica totale nell'anziano è rappresentata dalla lussazione: l'aumento del tasso di dislocazione dopo una frattura rispetto a una protesi elettiva è attribuito alla capacità di riuscire, fino a qualche giorno prima, a compiere tutti in movimenti in completa libertà, senza il vincolo del dolore. (Ravikumar KJ et al, 2003) Un recente studio multicentro randomizzato e controllato che ha confrontato la fissazione interna, l'artroplastica totale e parziale dell'anca in pazienti anziani cognitivamente intatti con frattura scomposta del collo è stato condotto da Keating et al. mostrando la necessità al follow-up a due anni di un intervento di revisione nel 39% dei casi di fissazione interna, nel 5% delle protesi cefalica e nel 9% del gruppo di artroplastica totale dell'anca. Il gruppo di protesi totale di anca mostrava inoltre punteggi di esito funzionale significativamente migliori a ventiquattro mesi rispetto agli altri due gruppi. L'analisi economica dei dati ha rivelato che la fissazione interna era più conveniente nell'immediato; ma il risparmio sui costi è stato eroso quando sono state prese in considerazione le successive ammissioni per la revisione. (Keating JF et al, 2006)

Sebbene il trattamento chirurgico differisca per tipo di frattura e per condizioni cliniche e funzionali del paziente, l'accordo comune a tutti i metodi è la tempistica di intervento. La maggior parte degli studi e le linee guida concordano che l'intervento effettuato entro le quarantotto ore dall'evento è correlato ad esiti migliori, riducendo il rischio di mortalità a un anno e le complicanze come la polmonite, la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare, l'ictus e le lesioni da decubito. (Simunovic N et al, 2010) Nei pazienti con frattura dell'anca,

un ritardo operativo oltre le 48 ore dal ricovero può aumentare le probabilità di mortalità per tutte le cause a 30 giorni del 41% e del 32% la mortalità a un anno. *(Filkweert ER et al, 2018)*

Il ritardo dell'intervento di più di un giorno, associato all'età elevata e alla disabilità, è un fattore di rischio significativo per il delirium che insorge in circa il 20% dei casi. La presenza del delirium post-operatorio, in tali pazienti, è associata a complicanze che possono prolungare il perdurare di tale sindrome e dell'ospedalizzazione; esso sembra poi influire negativamente sulla prognosi funzionale intaccando il livello di autonomia al momento della dimissione, che persiste anche a quattro mesi dal ricovero. *(Shiga T et al, 2008)* Pioli et al, ipotizzano che la tempistica dell'intervento chirurgico sia più importante per gli anziani dipendenti nelle IADL che per coloro senza compromissione funzionale; dividendo i pazienti in base al punteggio IADL ha notato che, nel gruppo degli anziani dipendenti e con livello intermedio, il rischio di mortalità a un anno aumenta rispettivamente del 14% e 21% al giorno del ritardo chirurgico, rispetto al gruppo ad alta indipendenza. *(Pioli G et al, 2012)*

La procrastinazione dell'intervento chirurgico per le fratture dell'anca nell'anziano è comunque particolarmente comune in situazioni in cui i pazienti necessitano di ottimizzazione medica a causa del cattivo stato di salute. Per questo è fondamentale identificare e trattare sin dall'ammissione in reparto le comorbidità, prestando particolare attenzione ad anemia, terapia anticoagulante, diabete incontrollato, squilibri elettrolitici, insufficienza cardiaca, aritmie, infezioni toraciche acute ed esacerbazione di condizioni polmonari croniche. In Toscana la percentuale di intervento chirurgico effettuato entro le 48 ore dall'ammissione per frattura del femore nell'anziano è cresciuta dal 50% al 67% dal 2010 al 2013. *(Forni S et al, 2016)*

I pazienti geriatrici con fratture dell'anca condividono caratteristiche comuni come le comorbidità, la limitazione funzionale, la sarcopenia, la fragilità e l'alto rischio di esiti futuri avversi. Per questo hanno bisogno di un modello di trattamento multidisciplinare e personalizzato in cui geriatri e ortopedici collaborano per garantire una presa in carico globale, occupandosi di identificare e ridurre il rischio di declino funzionale, il bisogno di cure e assistenza e il rischio di morte, ottimizzando la qualità di vita. L'assistenza ortogeriatrica dovrebbe essere vista quindi come un'alternativa radicale al modello tradizionale di assistenza, una

scelta basata su tutte quelle strategie in cui l'evidenza mostra un miglioramento degli esiti negli anziani fratturati. Pertanto, i punti chiave dell'assistenza ortogeriatrica sono concentrati nella collaborazione tra più professionisti per garantire una rapida ottimizzazione delle condizioni del paziente per una chirurgia precoce, la mobilitazione immediata, la prevenzione e la gestione del delirium, del dolore e della malnutrizione. (Pioli G et al, 2008) Questo modello di trattamento multidisciplinare riduce significativamente il rischio di mortalità rispetto alla presa in carico ortopedica. Prestmo et al,. hanno dimostrato come i pazienti sopra i settanta anni beneficiano a un anno dall'evento delle cure ortogeriatriche su una o più funzione tra mobilità, indipendenza nelle ADL e IADL e funzioni cognitive, rispetto alla presa in carico ortopedica tradizionale. (Prestmo A et al, 2015 e 2016)

L'assistenza ortogeriatrica e la presa in carico multidisciplinare rappresenta per il paziente anziano anche la garanzia per una migliore continuità delle cure tra l'ospedale e il territorio. Il team multidisciplinare che ha seguito il paziente durante il ricovero, ha infatti il compito di programmare precocemente il piano di dimissione dall'ospedale individuando la migliore destinazione al soggetto. Il destino del paziente dopo la dimissione rappresentare una scelta condivisa dal team multidisciplinare, dalla famiglia e dal soggetto interessato, basandosi su necessità e desideri. Essa deve essere organizzata tempestivamente quando il paziente risulta clinicamente stabile, presenta la capacità di partecipare e comprendere la riabilitazione ed è in grado di essere trasferito fuori dal letto e di deambulare se possibile per brevi distanze. Il soggetto una volta dimesso può fare ritorno immediatamente al proprio domicilio usufruendo dell'assistenza domiciliare integrata (ADI), può proseguire con un periodo di residenza presso una struttura riabilitativa per fare rientro alla propria abitazione dopo alcune settimane o può tornare nella residenza sanitaria assistenziale (RSA) in cui viveva prima dell'evento.

## 1.2 IL DELIRIUM

### Definizione

Il termine *delirium* deriva dal latino *de* “da”, “fuori”, e *lira* “solco”, “pista”; la parola significa quindi “*uscire dal solco*”, deviare da uno stato usuale (secondo Areteo di Cappadocia, I sec. a.C).

Il delirium è un disturbo neuropsichiatrico acuto caratterizzato dall’alterazione di molteplici funzioni cognitive (principalmente l’attenzione) e della consapevolezza ed è espressione di sofferenza metabolica cerebrale. Esso infatti si sviluppa il più delle volte in risposta all’insorgenza di un problema clinico acuto (o cronico riacutizzato) che innesta su un substrato di vulnerabilità preesistente. L’esordio è generalmente improvviso e il decorso è fluttuante (caratterizzato cioè da fasi di relativa lucidità alternate a fasi di confusione marcata).

### Epidemiologia

La prevalenza del delirium all’ammissione nei reparti medici oscilla tra il 18% e il 35%, mentre l’incidenza varia tra il 29% e il 64%. Per quanto riguarda l’ambito chirurgico, la prevalenza del delirium post-operatorio è stimata tra il 10% e il 74% a seconda della popolazione considerata. La prevalenza è risultata elevata anche nei Dipartimenti di Emergenza e Pronto Soccorso (8%-12%) e nelle strutture di lungodegenza (fino al 30%). (*Bellelli G et al, 2016, Inouye SK et al, 2014*)

### Impatto del delirium sugli outcome di salute

Il delirium si associa ad un aumento dei tempi di degenza ospedaliera, dei costi sanitari, nonché dei tassi di mortalità nel breve, medio e lungo termine. (*Witlox J et al, 2010; Bellelli G et al, 2014; Leslie DL et al, 2008; Morandi A et al, 2015*)

Lo studio “Delirium Day” ha dimostrato che la presenza di delirium isolato o sovrapposto ad una preesistente diagnosi di demenza è in grado di aumentare di oltre 2.5 volte il rischio di decesso nel corso della degenza ospedaliera, indipendentemente dalla presenza di altre patologie, dai farmaci assunti e dalle condizioni di salute preesistenti al ricovero. (*Bellelli G et al, 2016*)

Il delirium si associa anche a un peggioramento dello stato funzionale e cognitivo nel medio-lungo termine. (*Davis DH et al, 2015*)

Il rapporto tra delirium e funzioni cognitive è particolarmente interessante perché bidirezionale: infatti se è vero che maggiore è la gravità del deficit cognitivo preesistente all'insorgenza del delirium, maggiore è il rischio di sviluppare delirium, è vero anche il contrario, cioè che maggiore è la durata del delirium, maggiore è il rischio di sviluppare nei mesi successivi una condizione di demenza o di peggiorare le proprie funzioni cognitive. Infine, il delirium impatta anche sullo stato emotivo dei pazienti, dei familiari e degli operatori sanitari. (Morandi A et al, 2015)

### **Fisiopatologia del delirium**

Una recente review (Maldonado JR, 2017) ha ipotizzato alcuni meccanismi fisiopatogenetici, fortemente integrati tra loro e non mutuamente esclusivi, di cui i più importanti sono:

- 1) Ipotesi della neuroinfiammazione: quando a livello periferico si scatena una reazione flogistica, il sistema immunitario rilascia nel torrente circolatorio una serie di mediatori della flogosi in grado di passare la barriera ematoencefalica, determinare disfunzione neuronale e conseguentemente delirium
- 2) Ipotesi neuroendocrina: lo stress emotivo che si verifica in particolari circostanze, quali per esempio un intervento chirurgico, attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, determina iperproduzione di glucocorticoidi, malfunzionamento di specifiche aree cerebrali e successivamente delirium
- 3) Ipotesi dell'alterata produzione di melatonina (ormone che regola il ritmo circadiano nictemerale) che induce alterazione del ritmo sonno-veglia

### **Eziologia del delirium**

L'eziologia del delirium è multifattoriale: si ritiene che insorga per un'interazione fra fattori predisponenti e precipitanti. Tali fattori hanno tra loro un rapporto di proporzionalità inversa. In un individuo fragile (altamente vulnerabile), sarà sufficiente un insulto di lieve entità (per esempio un'infezione urinaria) per scatenare il delirium. Al contrario, in un individuo "fit" (non fragile) sarà necessario il concorrere di eventi clinici molteplici e più gravi per determinare lo stesso corteo sintomatologico. (Maldonado JR, 2017)

## Strumenti diagnostici

Il *Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali* (DSM-5), nell'appendice alla 5ª, (*American Psychiatric Association, 2014*) definisce il delirium dalla presenza di 5 criteri diagnostici:

- A. Disturbo dell'attenzione (i.e., ridotta capacità a dirigere, focalizzare, sostenere e spostare l'attenzione) e consapevolezza (ridotto orientamento del se nell'ambiente).
  - B. Il deficit si sviluppa in un periodo di tempo relativamente breve (generalmente ore o pochi giorni), rappresenta un cambiamento dai livelli di attenzione e consapevolezza di base, e tende a fluttuare in gravità nel corso della giornata.
  - C. È presente un altro deficit cognitivo (es, memoria, disorientamento, linguaggio, abilità visuospatiali, o dispercezioni).
  - D. I deficit di cui ai criteri A e C non sono spiegabili sulla base di un preesistente (stazionario o in evoluzione) disturbo neurocognitivo e non si verificano in un contesto di grave riduzione dei livelli di vigilanza (es coma)
  - E. Vi è evidenza per storia clinica, esame obiettivo o risultati di laboratorio che il delirium è una diretta conseguenza di un problema clinico, intossicazione o sospensione di farmaci, esposizione a tossine, o è dovuto a molteplici eziologie.
- Il delirium è presente se tutti e 5 i criteri sono soddisfatti.

Anche se i criteri del DSM-5 rappresentano ancora oggi il *gold standard* diagnostico, il suo utilizzo è limitato soprattutto in ragione della durata della valutazione richiesta e della necessità che l'esaminatore sia stato adeguatamente formato a tal fine.

In Letteratura sono stati proposti quindi numerosi test di screening che permettono l'identificazione del delirium in modi e tempi rapidi. Tra i più diffusi, nei reparti di medicina, geriatria, chirurgia e Hospice, si ricordano soprattutto il Confusion Assessment Method (CAM) (*Inouye SK et al, 1990*) e il 4-aT (*Bellelli G et al, 2014*).

Il CAM è stato validato da Inouye versus una valutazione psichiatrica che utilizzava i criteri del DSM-III. Ha sensibilità e specificità diagnostiche molto

elevate (rispettivamente del 94-100% e del 90-95%), ma richiede una formazione adeguata al suo corretto utilizzo. La diagnosi si basa su 4 punti fondamentali. (*Inouye SK et al, 1990*)

Il 4-aT è uno strumento recentemente validato in reparti per acuti di geriatria e di riabilitazione che non richiede una formazione specifica, è rapido e include anche un breve screening delle funzioni cognitive. Lo strumento ha mostrato una sensibilità dell'89.7% e una specificità dell'84.1%. Una sottoanalisi dello strumento nei pazienti con demenza ha mostrato una sensibilità del 94% e una specificità del 64.9% per la diagnosi di delirium. (*Bellelli G et al, 2014*)

## **Clinica**

Si definisce *prevalente* il delirium che viene riscontrato all'ammissione in un setting di cura e *incidente* quello che compare durante la degenza. Si definisce inoltre *persistente* il delirium che è presente all'ingresso in reparto e persiste durante il corso del ricovero.

Il delirium può anche essere suddiviso in sottotipi motori (*ipercinetico, ipocinetico e misto*). (*Maldonado JR et al, 2017*)

Infine il delirium *sovrapposto a demenza* identifica una preesistente condizione di demenza.

La fenomenologia di presentazione del delirium è variabile: oltre ai deficit attentivi, uno degli elementi cardine della diagnosi di delirium, possono essere presenti anche deficit dell'orientamento temporale e spaziale, deficit della memoria (soprattutto a breve termine) e nella capacità di concentrazione.

L'espressione clinica iniziale è l'alterazione delle abituali modalità comportamentali: alcune volte prevale l'atteggiamento di agitazione-eccitazione, sia verbale che motoria e di aumentata sensibilità agli stimoli esterni (delirium ipercinetico), mentre altre volte è prevalente un rallentamento ideo-motorio, fino ad arrivare alla marcata apatia e al sopore (delirium ipocinetico). In altri casi vi è alternanza tra delirium ipercinetico e ipocinetico (delirium misto).

La forma ipocinetica è quella più frequente e quella con la prognosi peggiore, mentre la variante ipercinetica è presente in meno del 20% di tutte le forme di delirium e ha la prognosi migliore. Talora il delirium può manifestarsi con deliri e/o allucinazioni visive e uditive. I deliri sono definiti come un'alterazione del giudizio sulla realtà caratterizzati da una convinzione errata (esempio deliri di

persecuzione, di veneficio, di gelosia ecc..). Le allucinazioni consistono invece in percezioni sensoriali senza oggetto (più frequenti quelle visive e uditive).

### **Trattamento non farmacologico**

Il trattamento non farmacologico del delirium comprende la ricerca delle sue cause potenziali e una serie di approcci assistenziali che nel loro insieme possono limitarne i disturbi o rendere più efficace la cura.

Gli aspetti non farmacologici della cura sono di primaria importanza e includono il riorientamento spazio-temporale, la mobilitazione, la promozione del sonno, il mantenimento di una adeguata nutrizione e alimentazione, la fornitura di ausili uditivi e visivi (se utilizzati), una riduzione delle procedure invasive (cateterismo vescicale, sondino naso-gastrico, accessi venosi) e la razionalizzazione della terapia farmacologica già in atto.

### **Terapia farmacologica**

Il trattamento farmacologico del delirium, in quanto dotato di efficacia esclusivamente sintomatica e potenzialmente gravato da importanti effetti collaterali, dovrebbe essere utilizzato soltanto quando il paziente rappresenta un pericolo per sé stesso, o quando i sintomi sono particolarmente importanti e/o mettono a rischio la possibilità di intraprendere terapie essenziali.

L'aloiperidolo e gli antipsicotici atipici, in pazienti selezionati e alle minime dosi efficaci, sono ad oggi il trattamento da preferire.

Gli antipsicotici si distinguono in farmaci di prima generazione, detti anche "neurolettici" (tra questi i butirrofenoni e, in particolare, aloperidolo e fenotiazine), e farmaci di seconda generazione, detti anche "atipici" (tra cui risperidone, olanzapina, quetiapina e aripirazolo). Si ritiene che i secondi comportino un minor rischio di effetti avversi, in particolare di tipo motorio, e il loro profilo di sicurezza risulta migliore rispetto a quello degli antipsicotici classici. Tutti questi farmaci, anche se con profili di rischio diversi, sono gravati da effetti avversi motori (rallentamento motorio o franco parkinsonismo), cognitivi (sedazione, declino cognitivo), vegetativi (ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica), o complessi (cadute e fratture, disfagia orofaringea). Il trattamento con antipsicotici è stato inoltre associato a un lieve ma significativo incremento di aritmie ventricolari legato all'allungamento dell'intervallo QT.



Nel delirium in particolare viene raccomandato di evitare i farmaci con maggiore attività anticolinergica, come le fenotiazine (promazina, clorpromazina), in considerazione del fatto che il deficit colinergico è ritenuto uno dei meccanismi principali che causano il delirium. In ogni caso è indicato iniziare il trattamento con un farmaco a bassa dose, da ripetere ogni 30-60 minuti in caso di risposta insufficiente. Come seconda scelta, quando gli antipsicotici sono inefficaci o controindicati, è possibile ricorrere alle benzodiazepine (lorazepam o midazolam nel caso in cui il paziente sia monitorizzato, in considerazione del rischio di depressione respiratoria correlato all'utilizzo di quest'ultimo), evitando quelle a emivita maggiore quali il diazepam. A seguito della prescrizione di benzodiazepine, non è rara nell'anziano, la comparsa di effetto paradossale. Le benzodiazepine sono invece il trattamento di scelta in caso di delirium dovuto all'astinenza da alcool o benzodiazepine.

La durata del trattamento farmacologico deve essere breve, deve proseguire solo per 2-3 giorni dopo la risoluzione del quadro e deve essere sospesa alla dimissione o pochi giorni dopo, fornendo chiare istruzioni operative nella lettera di dimissione. (*Reus VI et al, 2016*)

## **Prevenzione**

Vari studi hanno stimato che circa un caso su tre di delirium è prevenibile usando in modo sistematico protocolli assistenziali multicomponentiali basati su: 1) mobilitazione precoce, che non comprende solo l'intervento riabilitativo ma anche l'alzata in poltrona e, quando possibile, la deambulazione assistita in reparto; 2) la stimolazione cognitiva quotidiana, comprendente un'adeguata illuminazione degli ambienti, la disponibilità di un orologio e calendario alle pareti, l'accesso aperto ai visitatori e l'orientamento alla realtà; 3) la promozione dell'idratazione, che spesso l'anziano tende a trascurare; 4) la promozione del riposo notturno; 5) la correzione dei deficit sensoriali (protesi e occhiali che spesso non vengono utilizzati in ospedale). Altri aspetti importanti comprendono la cura dell'alvo, il trattamento del dolore, la riduzione al minimo delle contenzioni e la revisione della terapia farmacologica.

L'utilizzo di tali protocolli si è dimostrato efficace non solo nel ridurre i casi di delirium ma anche nel ridurre il numero di cadute, con una complessiva riduzione della durata della degenza e del rischio di istituzionalizzazione.

## 1.3 L'ORTOGERIATRIA E I MODELLI ORTOGERIATRICI

### Un nuovo modello di cura

La natura multifattoriale dei problemi riguardanti i pazienti con frattura da fragilità, richiede un approccio multidisciplinare per promuovere la qualità delle cure e migliorare gli outcome (*British Orthopaedic Association; 2007*).

La collaborazione tra ortopedici e geriatri nella gestione delle persone anziane fratturate, si sviluppò in Inghilterra alla fine degli anni '50. (*Devas MB, 1974*)

Allora veniva data enfasi al recupero della mobilità e alla valutazione medica globale con l'obiettivo di individuare i problemi fisici e sensoriali sottostanti.

Cinquant'anni dopo questi principi fondamentali conservano la loro validità.

(*Aylett V et al, 2007*)

Attualmente l'ortogeriatra, che è il nome dato a questa collaborazione tra ortopedici e geriatri, rappresenta un'alternativa, rispetto al modello tradizionale di cura, basata su tutte quelle strategie nelle quali l'evidenza mostra un miglioramento dei risultati negli anziani fratturati in termini di:

- riduzione della mortalità a breve e lungo termine;
- recupero delle precedenti capacità di deambulazione e di svolgimento delle attività quotidiane;
- mantenimento di una vita indipendente al proprio domicilio.

Questo modello permette il raggiungimento di ulteriori obiettivi, soltanto intermedi nella cura dei pazienti, ma assai rilevanti all'analisi costo-efficacia che oggi sta alla base di ogni intervento:

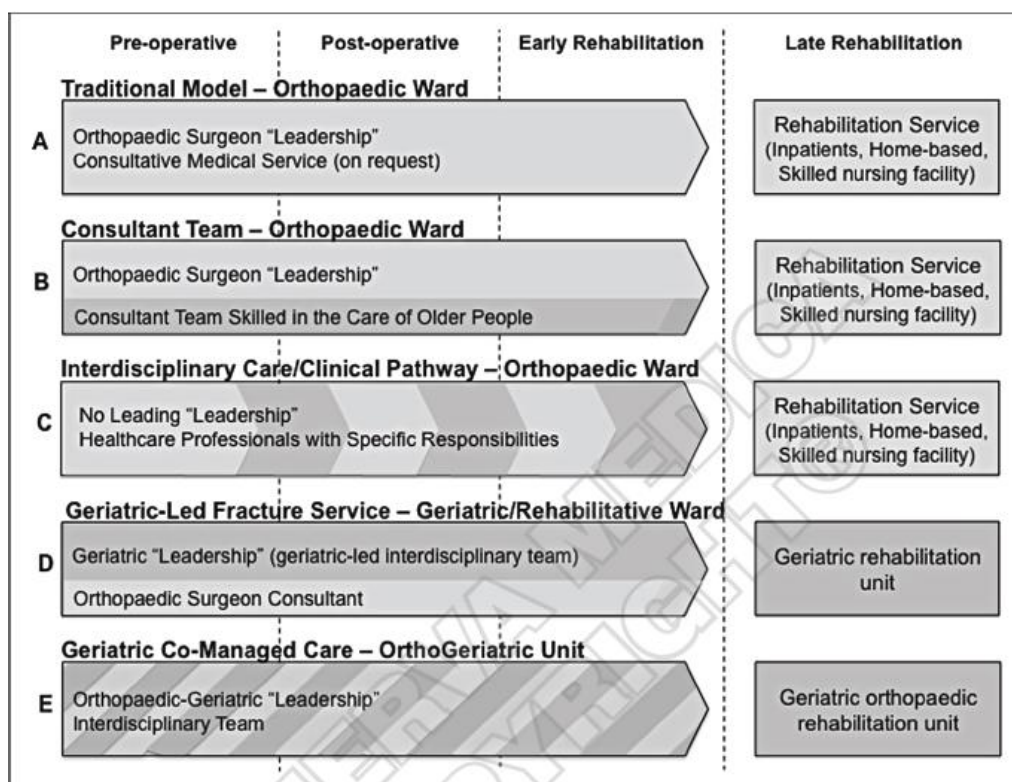
- minor durata del ricovero;
- riduzione delle complicanze intraospedaliere;
- minor frequenza di riospedalizzazione;
- più bassi livelli di cura alla dimissione (*Friedman SM et al, 2008; Giusti A et al, 2011*)

In questo modello di cura anche la soddisfazione del paziente e del caregiver raggiunge livelli più alti grazie non soltanto alla miglior gestione di ogni singolo caso, ma anche e soprattutto all'attenzione dedicata alla comunicazione e al coinvolgimento di malati e familiari nelle decisioni da prendere. (*Friedman SM et al, 2008*)

## I modelli ortogeriatrici

Nel sistema tradizionale di cura, il paziente fratturato viene ricoverato nel reparto di ortopedia, dove le cure mediche e la riabilitazione vengono gestite dai chirurghi ortopedici e dal personale di reparto, da cui in caso di necessità, vengono richieste consulenze specialistiche per problemi definiti (Figura 2, da *Giusti A et al, 2011*).

**Figura 2** I modelli ortogeriatrici



Negli ultimi anni sono state pensate ed attuate diverse forme d'intervento ortogeriatrico con una varietà di obiettivi e risultati (*Giusti A et al, 2011; British Orthopaedic Association, 2007; Aylett V et al, 2007*)

Il modello ortogeriatrico più semplice è una variante del modello tradizionale, che prevede il regolare contributo di un gruppo di consulenti comprendente un geriatra, un fisioterapista, un terapeuta occupazionale, un assistente sociale, un infermiere professionale e, se necessari, altri professionisti (*Giusti A et al, 2011*). Tale modello, basato sulla consulenza, non ha mostrato vantaggi significativi in termini di durata del ricovero, destino del paziente alla dimissione e mortalità a 6 mesi. Risultati positivi sono stati invece osservati quando la consulenza viene attuata già a partire dal momento del ricovero e ripetuta

regolarmente con intervento quotidiano del geriatra (*Khasraghi FA et al, 2005; Naglie G et al, 2002*). (Figura 2A *Giusti A et al, 2011*)

Successivamente sono stati introdotti diversi sistemi coordinati e interdisciplinari, che prevedevano continuità delle cure, gestione rapida dei problemi medici intercorrenti, mobilitazione precoce, programmi specifici di riabilitazione e di dimissione riducendo al minimo i trasferimenti del paziente da un reparto all'altro che, oltre ad avere effetto negativo sullo stato mentale dell'anziano, sottraggono tempo alla riabilitazione.

Uno di questi modelli si caratterizza per la presenza di diversi specialisti che gestiscono il paziente direttamente dal proprio reparto, in assenza di una figura leader: sebbene il percorso possa risultare frammentato, il team segue le regole di interdisciplinarietà attraverso meeting periodici, una continua comunicazione tra i vari membri, con discussioni di casi clinici e condivisione di scelte terapeutiche. I risultati di questo percorso hanno dimostrato una riduzione delle complicanze post operatorie, delle riammissioni a breve termine e, in un caso, una riduzione significativa dei costi totali, mentre non hanno dimostrato un'efficacia significativa in termini di mortalità a breve e a lungo termine (*Beaupre LA et al, 2006; Pedersen SJ et al, 2008; Roberts HC et al, 2004*). (Figura 2B, *Giusti A et al, 2011*)

Un altro modello innovativo prevede la gestione del paziente nel reparto di Geriatria con servizio di consulenza da parte degli ortopedici che seguono il paziente fino alla dimissione. La leadership geriatrica risolve la frammentazione delle cure, garantendo la gestione globale del paziente all'interno di un unico reparto. Tale modello, sperimentato efficacemente in Israele e Nord America, non si adatta in termini di organizzazione e di costi ai Sistemi Sanitari europei i quali, da circa dieci anni, si sono orientati verso una separazione dei reparti per intensità di cura (*Adunsky A et al, 2011; Miura LN et al, 2009*) (Figura 2C, *Giusti A et al, 2011*)

Il modello multidisciplinare più completo e implementato ad oggi, sviluppato principalmente in Nord America ed Europa, si basa sulla co-gestione del paziente anziano con frattura da parte del geriatra e dell'ortopedico, che condividono la responsabilità e la leadership delle cure per tutto il periodo della degenza. Per questo secondo modello orto geriatrico è stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità a breve e lungo termine in numerosi studi

controllati (*Barone A et al, 2006; Khan R et al, Friedman SM et al, 2008*) (Figura 2D, *Giusti A et al, 2011*)

Secondo questi modelli la riabilitazione post-operatoria può essere effettuata nel medesimo setting, mantenendo la continuità delle cure (*Adunsky A et al. 2005*), e/o seguire due diversi percorsi rappresentati rispettivamente dalla riabilitazione domiciliare o presso strutture specializzate – comprendendo anche l'utilizzo di posti letto nelle RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali) con garanzia di servizi appropriati - (*British Orthopaedic Association; 2007*), e dalle unità di riabilitazione geriatrico-ortopediche (GORU) nelle quali il paziente, gestito nel periodo preoperatorio dagli ortopedici, viene trasferito subito dopo l'intervento per iniziare un programma di riabilitazione multidisciplinare. La GORU è un reparto principalmente gestito da geriatri, in cui sono previste valutazioni da parte degli ortopedici sottoforma di consulenze eseguite a intervalli regolari (*Giusti A et al, 2011*)

Entrambi i programmi riducono la durata della degenza in reparto con l'obiettivo di diminuire i costi per il Sistema Sanitario mantenendo un'adeguata qualità di cure, senza comunque alterare gli outcome a breve e lungo termine (*Giusti A et al, 2011; Cameron ID et al, 2000*).

Indipendentemente dal modello di cura attuato, appare appropriato che un paziente che riceve cure multidisciplinari nella fase acuta continui, dopo la dimissione, con programmi di riabilitazione multidisciplinare.

La scelta del modello di cura dipenderà dalle risorse locali. Tuttavia, la British Geriatric Society considera il modello di gestione integrata, realizzata in uno specifico reparto di ortogeriatria la miglior offerta di cura per i pazienti anziani con frattura di femore (*Aylett V et al, 2007.*)

## **L'ortogeriatra**

L'ortogeriatra è un geriatra che cura le persone anziane con frattura di femore, molte delle quali sono individui fragili che hanno problemi medici complessi con necessità di cure mediche specialistiche e di precoce riabilitazione (*British Orthopaedic Association, 2007*). Questo richiede la presenza di una collaborazione all'interno del team multidisciplinare che se ne occupa, composto dall' ortogeriatra, il chirurgo ortopedico, l'anestesista, altre figure

professionali ed altri medici specialisti, se richiesti. Per un approccio centrato sul paziente specialisti e servizi devono inoltre raggiungere il malato, evitando che sia questi a spostarsi.

Le funzioni svolte dall'ortogeriatra sono (*Aylett V et al, 2007*).

- Gestione medica perioperatoria con l'obiettivo d'identificare e trattare i problemi medici acuti, ottimizzare le condizioni cliniche del paziente per l'intervento chirurgico, riconoscere e trattare complicanze mediche della chirurgia.
- Assicurarsi che, una volta che il paziente presenti condizioni cliniche soddisfacenti, egli venga operato entro 24 ore e che sia disponibile un appropriato livello di cura post-operatoria.
- Assicurare una gestione efficace e sicura del dolore.
- Valutare la funzione cognitiva dei pazienti al momento del ricovero ospedaliero. L'identificazione di delirium, demenza, depressione o abuso alcolico permette di richiedere la consulenza di uno psicogeriatra e di iniziare un appropriato trattamento.
- Eseguire una valutazione multifattoriale delle cadute, comprendente l'anamnesi farmacologica.
- Valutare tutti i pazienti con fratture conseguenti a traumi a bassa energia per l'osteoporosi, o per altre cause di fratture patologiche, e prescrivere un trattamento.
- Promuovere la pianificazione della dimissione a partire dal momento del ricovero, servendosi in modo appropriato dei servizi della comunità, cercando la collaborazione del team multidisciplinare e dei familiari e tenendo conto dei desideri del paziente.
- Assicurarsi che i pazienti abbiano l'opportunità di realizzare il loro massimo potenziale riabilitativo all'interno dell'ospedale e nella comunità con l'obiettivo di ritornare, se possibile, al loro precedente luogo di residenza.
- Dare consigli sulla gestione di questioni etiche complesse, come ad esempio l'assistenza ai morenti e la rianimazione cardiopolmonare.

Il contributo del geriatra inizia al momento del ricovero, continua nel periodo perioperatorio e viene utilizzato anche nella riabilitazione, nella

programmazione della dimissione e nella prevenzione secondaria delle cadute e delle fratture, sia in ambito ospedaliero che nei servizi di cura intermedi o sul territorio dopo la dimissione (*British Orthopaedic Association, 2007*).

### **I vantaggi del modello di cura basato sulla collaborazione tra chirurghi ortopedici e geriatri**

- Migliori cure mediche. Un ortogeriatra, che visita quotidianamente gli anziani con frattura da fragilità, rappresenta una garanzia per lo staff ortopedico assicurando una precoce individuazione e un pronto trattamento delle complicanze, richiedendo quando necessario la consulenza altri specialisti e garantendo la continuità delle cure, cosa che il servizio di consulenza basato sull'intervento medici diversi con differente esperienza, i quali valutano il paziente in giorni diversi, non può offrire. In tal modo vi sono maggiori probabilità di prevenire un peggioramento acuto delle condizioni cliniche, a cui potrebbe conseguire un ritardo della chirurgia o addirittura la morte del paziente Il delirium, un sintomo comune nei pazienti anziani con frattura di femore, si è dimostrato poter essere ridotto dal quotidiano intervento da parte del geriatra (*Deschodt M et al, 2012*).
- Anche problemi etici complessi, riguardanti ad esempio il consenso informato, la difficoltà ad alimentarsi, il bisogno di cure palliative o altre questioni altrettanto complesse, che possono presentarsi nella cura di pazienti confusi o fragili, sono meglio risolvibili quando un ortogeriatra è disponibile sul posto, per consultarsi con i pazienti e i loro familiari e per consigliare e coordinare il team multidisciplinare
- Programmazione ottimale della riparazione chirurgica della frattura. La quotidiana presenza dell'ortogeriatra a coordinare le indagini preoperatorie richieste e ad ottimizzare le condizioni cliniche dei pazienti garantisce che i pazienti ad alto rischio possono essere identificati in anticipo, assicurando loro una gestione anestesiologicala e chirurgica esperta
- Migliore comunicazione con i pazienti ed i loro parenti. I momenti per la comunicazione sono garantiti dalla presenza quotidiana di un orto geriatra. Una frattura di femore può essere una catastrofe per un

paziente anziano e le sue conseguenze sono molto temute. Essendo la chirurgia delle fratture un'emergenza, i chirurghi possono non essere disponibili in reparto per discutere i singoli casi con i pazienti ed i loro familiari. Questo può generare ansia, angoscia e lamentele. I ritardi della chirurgia sono spesso dovuti ad un peggioramento acuto del quadro clinico dei pazienti e l'ortogeriatra può essere più facilmente accessibile per discutere di questi problemi.

- Migliore comunicazione all'interno del team multidisciplinare. Cure perioperatorie, riabilitazione e dimissione ottimali richiedono una stretta cooperazione tra i pazienti ed i loro parenti, lo staff infermieristico, i fisioterapisti, i terapisti occupazionali, gli assistenti sociali e i coordinatori della dimissione. La presenza di un ortogeriatra può favorire una migliore comunicazione tra i vari membri del team multidisciplinare compreso l'avvio del processo riabilitativo nel reparto per acuti
- Riduzione degli eventi avversi. L'ortogeriatra è chiamato ad assumere un atteggiamento d'iniziativa nell'approccio alle cure mediche, che anticipi i problemi medici piuttosto che reagire ad essi. Alcune semplici azioni, come la valutazione della terapia domiciliare oppure lo sviluppo di protocolli per la gestione dei casi ad alto rischio, come i pazienti diabetici o in trattamento anticoagulante orale, possono ridurre gli eventi avversi e promuovere una maggiore sicurezza clinica
- Precoce inizio della riabilitazione e valutazione per la prevenzione secondaria con un più efficace utilizzo delle risorse alla dimissione. L'ortogeriatra ha il compito di individuare i pazienti adatti alla riabilitazione e di tracciarne i programmi, garantendo un passaggio facile dal periodo perioperatorio alla fase riabilitativa. Problemi come la valutazione ed il trattamento dell'osteoporosi possono essere presi in considerazione in uno stadio precoce e gli interventi multifattoriali per la prevenzione delle cadute possono essere inseriti nella riabilitazione multidisciplinare e nella programmazione della dimissione. Alcuni pazienti possono presentare caratteristiche idonee per una precoce dimissione al domicilio con appropriati servizi di supporto; altri possono essere dimessi verso la casa di cura da cui provenivano. Tuttavia la maggioranza dei pazienti con frattura osteoporotica



beneficeranno di un periodo in una unità riabilitativa con il precoce coinvolgimento di un team multidisciplinare che comprenda personale medico ed infermieristico, terapisti occupazionali, fisioterapisti ed assistenti sociali. I pazienti con un buon livello di mobilità prima della frattura e senza deficit cognitivo tendono a beneficiare maggiormente dei programmi riabilitativi. L'ortogeriatra ha il compito di facilitare il trasferimento dei pazienti anziani complessi e fragili verso le strutture riabilitative del territorio. Se il reparto per acuti non considerasse la riabilitazione e la programmazione della dimissione come facenti parte delle proprie responsabilità, questi pazienti non mostrerebbero alcun progresso nei primi giorni del periodo postoperatorio, che rappresentano invece un momento cruciale, presentandosi demoralizzati, confusi e dipendenti al momento del trasferimento in un altro ospedale o in un setting riabilitativo nella comunità. La presenza dell'ortogeriatra nel reparto per acuti a coordinare la valutazione multidisciplinare e a promuovere la riabilitazione per tutti i pazienti che ne presentino i requisiti, minimizzerà il rischio di tale inerzia e massimizzerà le prospettive dei pazienti di ritornare a casa. Una riabilitazione precoce e attiva da parte di un team multidisciplinare, associata a una buona riabilitazione nella comunità e al lavoro dei servizi sociali è utile per:

- ridurre la lunghezza della degenza;
- massimizzare il recupero e tornare al proprio domicilio;
- andare incontro alle aspirazioni dei pazienti;
- ridurre in modo sostanziale i costi complessivi per la cura dei pazienti con frattura da fragilità

### **Il percorso di cura dell'anziano con frattura di femore**

Una semplice caduta, più comunemente a casa, segna l'inizio di un complesso percorso di cure che tradizionalmente prevede, nel caso della frattura di femore, l'accesso al Pronto Soccorso, il trasferimento nel reparto di ortopedia, l'intervento chirurgico, il ritorno in reparto dopo l'uscita dalla sala operatoria e, a seguire, in base alle condizioni del paziente e ai servizi disponibili, il paziente rientra a domicilio, direttamente o dopo un periodo di riabilitazione in ambiente ospedaliero, oppure viene trasferito in una struttura (*Scottish Intercollegiate*

*Guidelines Network. 2009).*

Una gestione multidisciplinare, puntuale ed efficace, del paziente che si frattura il femore è in grado di migliorare la qualità delle cure e allo stesso tempo di ridurre i costi (*British Orthopaedic Association, Sep 2007*).

Gli elementi chiave per una gestione ottimale del paziente anziano con frattura di femore sono:

- Rapido accesso alle cure ortopediche
- Pronta valutazione generale (medica, chirurgica e anestesiological)
- Minimo ritardo per l'intervento chirurgico
- Chirurgia eseguita correttamente e con accuratezza
- Precoce mobilizzazione
- Rapido avvio di una riabilitazione multidisciplinare
- Dimissione protetta precoce e prosecuzione della riabilitazione nel setting comunitario
- Prevenzione secondaria (protezione dell'osso e correzione dei fattori di rischio per caduta)

### **Gestione preospedaliera e valutazione in Pronto Soccorso**

Gli anziani con femore fratturato richiedono precoce ingresso in ospedale, dove deve essere subito raccolto il maggior numero possibile di informazioni clinicamente rilevanti e viene sottoposto a valutazione e provvedimenti immediati e ad indagini radiologiche. Il trasferimento in reparto deve essere rapido, entro 2-4 ore dall'arrivo in Pronto Soccorso. La maggioranza delle fratture di femore è facilmente identificata sulla base di una radiografia; tuttavia, i raggi X non escludono necessariamente la presenza di una frattura di femore. La risonanza magnetica è l'indagine di scelta quando c'è il dubbio diagnostico. Se la risonanza magnetica non è disponibile o non è realizzabile, dovrebbe essere eseguita una scintigrafia ossea oppure ulteriori radiografie (dopo un intervallo di tempo di 24-48 ore e, forse, con proiezioni aggiuntive) (*British Orthopaedic Association, 2007; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009*). La valutazione e i provvedimenti immediati sono riportati in Tabella 1

**Tabella 1:** Valutazione e provvedimenti immediati

<p><b>VALUTAZIONE PRECOCE</b> (preferibilmente entro un'ora)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rischio di piaghe da decubito</li><li>• Idratazione e nutrizione</li><li>• Bilancio idro-elettrolitico</li><li>• Dolore</li><li>• Temperatura corporea</li><li>• Continenza</li><li>• Problemi medici coesistenti</li><li>• Stato mentale</li><li>• Precedente mobilità</li><li>• Precedente abilità funzionale</li><li>• Circostanze sociali ed eventuale presenza di una persona che assiste il paziente</li></ul>
<p><b>GESTIONE IMMEDIATA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uso di superfici soffici per proteggere i calcagni ed il sacro da lesioni da decubito;</li><li>• Mantenere il paziente caldo;</li><li>• Somministrare un trattamento antidolorifico adeguato al fine di permettere al paziente di eseguire i normali cambiamenti di posizione;</li><li>• Sollecitare le indagini radiologiche;</li><li>• Cercare e correggere eventuali squilibri idro-elettrolitici.</li></ul>

### **Cure preoperatorie**

I soggetti che presentano una frattura di femore sono spesso fragili, possono avere comorbidità e presentare condizioni mediche precarie. Tutti i pazienti, che si presentano con una frattura da fragilità, dovrebbero pertanto essere curati in un setting ortopedico beneficiando di cure mediche ortogeriatriche sin dal momento del ricovero (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009). Anestesista e ortogeriatra dovrebbero collaborare a una valutazione globale preoperatoria del paziente, assicurando il raggiungimento di un quadro clinico stabile e soddisfacente con l'obiettivo di evitare ritardi nell'intervento chirurgico (*British Orthopaedic Association, 2007*). Di seguito sono riportati i punti chiave della valutazione preoperatoria:

- Nei pazienti in terapia anticoagulante con warfarin si preferisce rinviare l'intervento chirurgico fino a quando l'INR non è inferiore a 1,5. La sospensione del warfarin, combinata con la somministrazione orale o endovenosa di vitamina K, è raccomandata qualora si ritenga appropriato il capovolgimento degli effetti anticoagulanti del warfarin per permettere di anticipare la chirurgia. La sospensione degli anticoagulanti orali diretti, deve avvenire almeno 48 ore prima dell'intervento chirurgico.
- Indagini cardiache preoperatorie: un elettrocardiogramma aiuterà ad individuare aritmie ed eventi coronarici, che possono essere fattori precipitanti una caduta. Le persone anziane con frattura di femore non necessitano di essere sottoposte di routine ad indagini cardiologiche aggiuntive, come ad esempio l'ecocardiografia, che tuttavia possono essere prese in considerazione per pazienti con sospetto clinico di rischio cardiaco perioperatorio (ad esempio per coloro che presentano un soffio cardiaco sistolico)
- Infusione endovenosa di liquidi e trasfusione di sangue. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a una valutazione clinica e laboratoristica per verificare una possibile ipovolemia e studiare l'equilibrio elettrolitico; le eventuali carenze dovrebbero essere corrette prontamente ed in modo appropriato. Una possibile concausa dell'ipovolemia è la perdita di sangue dal sito di frattura, che può variare da pochi millilitri per una frattura intracapsulare composta a più di un litro per una frattura subtrocanterica pluriframmentaria. Tutti i pazienti dovrebbero perciò ricevere soluzione fisiologica endovena sin dall'ingresso in Pronto Soccorso, con una velocità d'infusione stabilita sulla base della perdita ematica stimata e del grado di disidratazione. E' importante posizionare un catetere venoso quanto prima, evitando se possibile la fossa ante cubitale poiché costringe il paziente a cambiare ripetutamente posizione al fine di mantenere il flusso all'interno del catetere. La trasfusione di sangue può rendersi necessaria per prevenire un importante calo emoglobinico nel periodo perioperatorio.
- Supplemento di ossigeno. L'ipossia può essere presente nei pazienti con frattura di femore sin dall'ingresso in ospedale, persistendo anche nel periodo postoperatorio. La saturazione dell'ossigeno dovrebbe perciò essere controllata nel momento del ricovero ed un supplemento di ossigeno

dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti con ipossiemia

- Tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura di femore dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica
- La chirurgia della frattura di femore comporta un alto rischio di tromboembolismo venoso; l'incidenza clinicamente manifesta è intorno al 3% per la trombosi venosa profonda e circa dell'1% per l'embolia polmonare. La profilassi meccanica è in grado di ridurre l'incidenza di trombosi, ma tale pratica può risultare intensiva, costosa e scarsamente tollerata. La profilassi farmacologica riduce l'incidenza di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare, ma comporta il rischio di complicanze emorragiche ed aumenta la percentuale di complicanze nella guarigione della ferita chirurgica. L'equilibrio complessivo di questi rischi e benefici è complesso nei pazienti con frattura di femore. Un approccio alle cure perioperatorie, che garantisca una chirurgia precoce e un'immediata mobilizzazione postoperatoria evitando interventi chirurgici prolungati, può certamente contribuire a ridurre l'incidenza di trombosi.
- Il ritardo dell'intervento chirurgico dopo frattura di femore è associato ad un significativo aumento della mortalità a breve termine e a un anno (*Maggi S et al, 2010*)( *Shiga T et al, 2008*) (*Simunovic N et al, 2010*).
- La chirurgia dovrebbe essere eseguita non appena le condizioni mediche del paziente lo permettono, purchè siano disponibili personale e attrezzature appropriati. E' stato infatti dimostrato che il trattamento chirurgico, eseguito come emergenza nelle ore notturne, porta ad un aumento della mortalità. Perciò, tutti i pazienti con frattura di femore, che presentino condizioni cliniche soddisfacenti, dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico entro 48 ore dal ricovero e durante il normale orario di lavoro

### **Gestione anestesiologicala**

L'anestesia regionale si associa ad una piccola ma significativa riduzione dell'incidenza di stato confusionale acuto postoperatorio, se confrontata con l'anestesia generale. L'anestesia regionale dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i pazienti che vengono sottoposti a riparazione chirurgica di una frattura di femore, salvo l'esistenza di controindicazioni.

### **Gestione chirurgica**

Il trattamento abituale per tutti i tipi di frattura di femore è chirurgico. Al momento della decisione del tipo d'intervento devono essere considerati, oltre al tipo di frattura, molti altri fattori che comprendono l'età, la mobilità fisica e lo stato mentale precedenti ed eventuali patologie preesistenti dell'osso e/o dell'articolazione (per esempio la presenza di artrite)

### ***Gestione postoperatoria precoce***

Nella gestione postoperatoria è importante il monitoraggio del paziente per il precoce riconoscimento e la gestione di un eventuale deterioramento delle condizioni cliniche. Le principali problematiche della gestione perioperatoria sono:

- Analgesia
- Delirium
- Anemia
- Supplemento di ossigeno
- Bilancio idro-elettrolitico
- Precoce mobilizzazione
- Costipazione
- Cateterismo urinario
- Lesioni da decubito

La somministrazione di un efficace trattamento antidolorifico nel periodo postoperatorio è generalmente associata a ridotta morbidità cardiovascolare, respiratoria, gastrointestinale e a minore incidenza di delirium (*Morrison RS, Journal of Gerontology: 2003*); inoltre, consentendo di anticipare la mobilizzazione del paziente, si associa ad una precoce dimissione ospedaliera. Una regolare valutazione del dolore e la sua registrazione formale, secondo le apposite scale, dovrebbe rientrare nella pratica comune delle cure postoperatorie, al fine di assicurare una analgesia ottimale grazie a un trattamento efficace.

Il delirium si verifica in più del 50% dei pazienti durante la loro degenza ospedaliera ed ha un serio impatto negativo sui risultati della riabilitazione. La valutazione da parte di un geriatra e protocolli strutturati sono di solito gli strumenti per la prevenzione del delirium, che si basa sull'identificazione dei

soggetti a rischio e sul trattamento delle cause sottostanti (*Deschodt M et al, J Am Geriatr Soc 2012*)

La trasfusione di sangue è una procedura diffusamente applicata nei reparti per acuti, ma ancora controversa per gli anziani con frattura di femore (*Carson JL et al, 2011*) (*Foss NB et al 2008*). Circa il 45% dei pazienti con frattura di femore sono anemici al momento del ricovero. Un notevole calo del livello di emoglobina è comune durante la degenza, e più dell'80% dei pazienti sono anemici dopo la chirurgia. La decisione di trasfondere dipende non solo dal livello emoglobinico ma anche dalle comorbidità.

La saturazione dell'ossigeno dovrebbe essere monitorata di routine per ridurre l'incidenza di ipossiemia. Un supplemento di ossigeno è raccomandato per almeno sei ore dopo l'anestesia (generale o regionale), durante la notte per le prime 48 ore dopo l'intervento e fino a quando persiste l'ipossiemia, sulla base del valore ottenuto alla pulsossimetria (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*).

L'equilibrio idro-elettrolitico dovrebbe essere regolarmente monitorato e preservato nei pazienti anziani sin dall'ingresso in Pronto Soccorso (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*). Gli squilibri elettrolitici, in particolare l'iponatriemia e l'ipokaliemia, comuni nel periodo postoperatorio, riflettono la limitata riserva renale di questi pazienti. La situazione può essere peggiorata dai diuretici e dalla fluido terapia inappropriata.

Una precoce mobilitazione può prevenire le lesioni da decubito, la trombosi venosa profonda e riduce le complicanze polmonari (*Siu AL et al, Arch Intern Med. 2006*). Se le condizioni mediche complessive del paziente lo permettono, la mobilitazione e la riabilitazione multidisciplinare dovrebbero iniziare entro 24 ore dall'intervento (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*).

Fattori quali l'uso di analgesici oppioidi anche a basse dosi, la disidratazione, la riduzione delle fibre nella dieta e la mancata mobilità favoriscono tutti la stitichezza. Nella prevenzione e nel trattamento della stipsi dovrebbero essere considerate le seguenti opzioni: aumento della mobilità, aumento dell'introito di liquidi e maggiori quantità di fibre nella dieta; lassativi.

In generale il cateterismo urinario dovrebbe essere evitato, salvo circostanze specifiche (ad esempio in presenza di incontinenza urinaria e di macerazione cutanea; di fronte a un trasferimento di lunga durata; quando si teme la ritenzione

urinaria; nel monitoraggio della funzione renale/cardiaca) (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*).

I pazienti che sulla base di un giudizio clinico (da eseguire regolarmente per tutto il periodo di immobilità), eventualmente supportato da scale di valutazione, sono a rischio molto alto di piaghe da decubito, dovrebbero ricevere un materasso antidecubito. Può essere necessaria anche una protezione ulteriore per i calcagni. Il regolare posizionamento del paziente e la precoce mobilitazione riducono anch'essi il rischio di formazione di lesioni da decubito (*British Orthopaedic Association 2007*) (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*). I principali fattori di rischio per la formazione di piaghe da decubito.

- Il tempo trascorso a terra dopo la caduta
- L'attesa al Pronto Soccorso
- Lettini con superfici dure in Pronto Soccorso
- Materassi duri in reparto
- Scarsa nutrizione
- Anemia
- Ritardo per la chirurgia (*Al-Ani A et al, 2008*)
- Chirurgia prolungata
- Mancata mobilitazione precoce del paziente nel periodo postoperatorio

### **Riabilitazione multidisciplinare**

Una valutazione precoce, effettuata da parte di medici, infermieri, fisioterapista e terapeuta occupazionale, per formulare un appropriato piano di riabilitazione preliminare, si è dimostrato facilitare sia la riabilitazione che la dimissione (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2009*).

La valutazione deve considerare:

- Funzionalità e mobilità prima della frattura;
- Disponibilità di un supporto sociale (se il paziente è già assistito da una persona o se c'è qualcuno disposto e in grado di prestargli assistenza);
- Attuali condizioni cliniche
- Stato mentale

Lo stato mentale, la mobilità e la funzionalità precedenti la frattura sono i più affidabili fattori predittivi del successo della riabilitazione e possono essere utilizzati per valutare le necessità e le potenzialità di una riabilitazione precoce



per il singolo paziente.

I pazienti, che vivevano a casa in discrete condizioni fisiche e mentali, sono più portati a beneficiare dei piani di dimissione protetta, mentre i pazienti, che a casa presentavano condizioni fisiche e mentali precarie, possono necessitare durante il ricovero di un periodo di riabilitazione più lungo per massimizzare le loro possibilità di ritorno al domicilio.

Lo stato cognitivo ha una relazione con le capacità funzionali, la durata del ricovero e i risultati, intendendo con questi ultimi la capacità di camminare, di compiere le attività quotidiane e la mortalità (*Giusti A et al, 2007*). Equilibrio e andatura sono componenti essenziali della mobilità e sono utili fattori predittivi nella valutazione dell'indipendenza funzionale. La riabilitazione dovrebbe essere cominciata precocemente, lavorando inizialmente appunto sulla deambulazione e sulle attività della vita quotidiana (*Tinetti ME et al, 1999; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009*).

L'attività di un team multidisciplinare basato sulla collaborazione tra chirurghi ortopedici, geriatri e altre figure professionali nella gestione postoperatoria facilita l'intero processo riabilitativo attraverso la tendenza a una precoce indipendenza funzionale, minor durata del ricovero, miglior gestione delle condizioni mediche e minor necessità di istituzionalizzazione (*Adunsky A et al, 2003; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009*)

### **Gestione della dimissione**

Una gestione multidisciplinare, che coinvolga infermieri dell'ospedale e del territorio, medici ospedalieri e medici di medicina generale, fisioterapisti, terapisti occupazionali, assistenti sociali e la famiglia è in grado di migliorare la programmazione e la realizzazione della dimissione ospedaliera dei pazienti. (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2009*).

Alcuni punti chiave nella gestione della dimissione sono:

- Il paziente dovrebbe essere al centro del programma di dimissione e, laddove possibile, dovrebbero essere presi in considerazione i suoi bisogni e desideri. Anche il punto di vista del caregiver è importante.
- La collaborazione tra ospedale e comunità (inclusi i servizi sociali) facilita il processo della dimissione.

- La valutazione dell'ambiente domestico da parte del terapeuta occupazionale fa parte della preparazione della dimissione.
- Ogni paziente che ha presentato una frattura da fragilità deve essere valutato per l'osteoporosi e, in caso di necessità, deve avere prescritto un trattamento appropriato.
- Paziente, caregiver, medico di base e altri servizi sul territorio dovrebbero essere avvisati il prima possibile sulla data di dimissione.
- La dimissione non dovrebbe essere fatta fino a quando non siano disponibili i servizi e le attrezzature utili nel periodo post-dimissorio e il paziente non sia in condizioni cliniche soddisfacenti.
- Dovrebbero essere fornite al paziente e al care-giver informazioni scritte riguardanti medicinali, mobilità, progressi attesi, controllo del dolore, consigli e figure reperibili in caso di bisogno.
- I medici di famiglia hanno un ruolo importante nella riabilitazione, che segue la dimissione, e dovrebbero ricevere precoci ed esaurienti informazioni sull'andamento del ricovero, sui servizi richiesti e sull'organizzazione del follow up.
- Dovrebbe essere presa in considerazione la prevenzione delle cadute con particolare attenzione ai potenziali rischi domestici, alle calzature, alla fornitura di ausili o aiuti per la deambulazione e di sistemi di avviso in caso di bisogno da parte della persona anziana.

## 2. RICERCHE PERSONALI

### 2.1 IL DELIRIUM E LA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE GERIATRICA NEL PAZIENTE CON FRATTURA DEL FEMORE PROSSIMALE: I PREDITTORI ANAMNESTICI

#### 2.1.1 Premessa e scopi

La frattura del femore da fragilità ossea, conseguente ad un trauma a bassa energia, rappresenta una condizione molto comune nella popolazione anziana e determina spesso un declino funzionale a cui si associa una riduzione dell'autonomia, della partecipazione, della qualità di vita percepita e persino un alto rischio di mortalità a breve e lungo termine. Circa il 20-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia del femore, sviluppano un delirium post-operatorio (*Bruce et al., 2007*), il quale è a sua volta un fattore di rischio per lo sviluppo di disabilità, allungamento dei tempi di degenza e mortalità (*Mitchell H et al, 2017; Vochteloo et al, 2013*). In Letteratura, numerosi studi hanno identificato i fattori predittivi del delirium post-operatorio (*Dasgupta M et al, 2006; Dean Noimark, 2009*). Questi fattori possono essere suddivisi in quelli presenti all'ammissione in reparto, che possono essere identificati durante la valutazione preoperatoria (età avanzata, presenza di decadimento cognitivo, severità delle comorbidità, deficit sensoriali), e quelli conseguenti all'intervento chirurgico (tipo di anestesia e di anestetici utilizzati, complicanze intraoperatorie, necessità di ricovero in ambiente intensivo, anemia, dolore, cateterizzazione), difficilmente prevedibili. (*Inouye SK et al, 1993, Dovjak et al., 2013*) Solo pochi studi su piccoli campioni hanno invece considerato la fragilità come fattore di rischio del delirium post-operatorio, nel paziente con frattura del femore. (*Plaza-Carmona M et al, 2020; Gleason LJ et al, 2017*). Predire lo sviluppo del delirium post-operatorio è pertanto complesso, quanto eterogenea e poco conosciuta è la sua patogenesi, e rappresenta una vera sfida per l'ortogeriatra. La valutazione multidimensionale geriatrica gioca pertanto un ruolo fondamentale nell'identificazione dei soggetti a rischio e nella scelta degli interventi multidisciplinari per la prevenzione del

delirium e delle sue complicanze.

Gli obiettivi di questa ricerca sono:

1. Identificare i predittori anamnestici del delirium post-operatorio in pazienti con frattura di femore, attraverso la valutazione multidimensionale geriatrica e della fragilità
2. Valutare l'effetto della fragilità e del delirium post-operatorio sul livello funzionale al follow-up.

### **2.1.2 Soggetti e metodi**

Lo studio è osservazionale di coorte prospettico. Sono stati inclusi tutti i pazienti con età uguale o superiore a 65 anni, ricoverati per frattura del femore prossimale e sottoposti ad intervento chirurgico, in uno dei tre reparti di degenza ortopedica, del Centro Traumatologico Ortopedico (C.T.O), nella Struttura Organizzativa Dipartimentale (S.O.D) di Traumatologia e Chirurgia Ortopedica, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi di Firenze, dal 1.11.2017 al 31.12 2019. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con fratture patologiche, i soggetti con demenza grave in assenza di un caregiver idoneo, e quelli con indicazione a trattamento conservativo. I partecipanti sono stati arruolati su base volontaria dopo aver ricevuto un'informazione completa ed accurata riguardo l'adesione allo studio e aver firmato il consenso informato al trattamento dei dati personali. Nel corso dell'ultimo anno di dottorato è stato completato il follow-up ad un anno della popolazione arruolata.

Nel periodo in cui si è svolto l'arruolamento, sono afferiti nel reparto di degenza al terzo piano lato B, un totale di 284 soggetti per frattura del femore prossimale. Di questi, 65 sono stati esclusi perché rispondevano ai criteri di esclusione elencati sopra: in particolare 17 soggetti avevano un'età inferiore a 65 anni, per 21 pazienti con demenza non era presente un caregiver in grado di fornire informazioni, 25 non hanno dato il proprio consenso alla partecipazione dello studio e per 2 pazienti è stata posta indicazione a trattamento conservativo. Il campione arruolato è stato quindi di 219 pazienti.

La raccolta delle informazioni per lo studio è stata articolata in una valutazione

diretta al paziente in fase pre e post-operatoria, nel reperimento di dati presenti dalla cartella clinica e in un follow-up con intervista telefonica a 1 mese, 4 mesi e 1 anno dalla dimissione. Per ognuno dei pazienti presi in esame è stata compilata una scheda, che comprendeva al momento dell'arruolamento la raccolta di dati clinici, demografici e una valutazione multidimensionale anamnestica volta ad indagare lo stato funzionale, cognitivo, nutrizionale e la presenza di fragilità. Sulla stessa scheda è stata inoltre riportata l'insorgenza di delirium nel post-operatorio per i primi 3 giorni consecutivi e la sua eventuale persistenza al quinto giorno post-operatorio. Inoltre sono state riportate la forza di presa della mano (hand-grip strength), la valutazione delle complicanze ortopediche insorte durante la degenza e i dati relativi alla dimissione e al livello funzionale raggiunto dal paziente. Per la sintesi e l'analisi dei dati è stato creato uno specifico database contenente tutte le variabili di interesse per il presente studio.

La scheda per la raccolta dei dati per lo studio era così articolata:

- Caratteristiche del paziente all'arrivo in ospedale
  - Dati anagrafici (data di nascita e sesso)
  - Data e ora dell'arrivo in pronto soccorso
  - Lato e tipo di frattura riportata
  - Residenza prima della frattura (domicilio, istituto, altro reparto per acuti)
  - Capacità di deambulare in autonomia e tipo di ausilio utilizzato prima della frattura
  - Dati antropometrici (circonferenza polpaccio e braccio dominante)
  - Valutazione dello stato funzionale pre-morboso (Indice di Barthel e IADL conservate)
  
- Dati relativi alla valutazione pre e post-operatoria
  - Valutazione dello stato cognitivo tramite la Dementia Screening Interview (AD8) e lo Short Portable Mental Status Questionnaire (SPQMS).
  - Valutazione dello stato nutrizionale mediante Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-sf)
  - Comorbidità, quantificate con il Charlson Comorbidity Index

- Valutazione della presenza di fragilità tramite Clinical Frailty Scale (CFS) e Reported Edmonton Frail Scale (REFS)
- Data e ora dell'intervento chirurgico
- ASA score quantificato dall'anestesista
- Tipo di intervento chirurgico e di anestesia
- Carico concesso sull'arto operato secondo indicazione ortopedica
- Delirium post-operatorio 1,2 e 3 giornata post-operatoria e 5 giorno post-operatorio mediante 4AT test
- Prestazioni fisiche valutate con la forza di presa della mano dominante (hand-grip strength)
- Complicanze ortopediche insorte durante la degenza
- Decesso avvenuto nel post-operatorio
- Numero di emotrasfusioni effettuate e livelli di emoglobina al momento del ricovero

➤ Dati relativi alla dimissione

- Data e ora della dimissione dal reparto
- Destinazione dopo la dimissione
- Livello funzionale raggiunto stimato con Cumulated Ambulation Score (CAS-I)

La valutazione dello stato funzionale pre-morboso è stata eseguita indagando l'autonomia nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana prima dell'evento che ha condotto al ricovero, valutate rispettivamente secondo l'indice di Barthel - BI (*Mahoney FI et al, 1965*) e le Instrumental Activities of Daily Living - IADL di Lawton (*Lawton MP et al, 1969*). L'indice di Barthel è stato sviluppato nel 1965 come un semplice strumento per determinare il grado di indipendenza, da qualsiasi tipo di aiuto, di un paziente con un disturbo neuromuscolare o muscoloscheletrico di prendersi cura di se stesso. Ripetendo periodicamente il test, può essere usato per valutarne il miglioramento. L'indice di Barthel indaga dieci attività quali alimentarsi, fare il bagno, l'igiene personale, vestirsi, mantenere la continenza urinaria e fecale, i trasferimenti in bagno e dalla sedia al letto, la deambulazione e la capacità di salire le scale. A ciascuna attività viene assegnato punteggio pari a 0 se il soggetto è incapace o completamente dipendente nel suo svolgimento, le categorie intermedie di valutazione implicano invece che il paziente partecipi ad oltre il 50% dello sforzo. All'igiene personale e

alla capacità di fare il bagno è attribuito punteggio 5 per la completa indipendenza, mentre alla deambulazione e ai trasferimenti sedia-letto è assegnato punteggio massimo di 15 per la completa autonomia. Alle restanti attività, la massima indipendenza corrisponde a un punteggio pari a 10. Per deambulare e salire le scale è permesso l'uso di ausili, ma non l'aiuto di una terza persona per essere autonomi. In particolare alla deambulazione è assegnato punteggio 0 se il soggetto è immobile, 5 se indipendente con la carrozzina per più di 45 metri, 10 se necessità di aiuto di una persona per percorrere più di 45 metri e 15 se indipendente anche con l'uso ausili, ad eccezione del deambulatore. Il punteggio complessivo è compreso tra 0 e 100, dove 100 rappresenta la massima indipendenza. (*Mahoney FI et al, 1965*) Le IADL sono 8 ed indagano le attività strumentali della vita sociale e domestica, quali usare il telefono, fare acquisti, preparare i pasti, sbrigare i lavori domestici, fare il bucato, usare mezzi di trasporto, assumere i propri farmaci e gestire le proprie finanze. Per il calcolo dell'indice IADL si ricorre a una scala semplificata, con l'assegnazione di un punto per ciascuna funzione in cui il soggetto risulta indipendente; pertanto il punteggio totale è compreso tra 0, che corrisponde alla completa dipendenza per le attività strumentali, e 8 che indica l'indipendenza in tutte le funzioni. Per l'assegnazione del punteggio con questo strumento è tenuto presente che alcune delle funzioni esplorate, come preparare i pasti, occuparsi della cura della casa e fare il bucato, talvolta non sono strettamente valutabili, nel caso in cui queste attività non siano mai state svolte dal soggetto. (*Lawton MP et al, 1969*)

Lo stato nutrizionale del paziente è stato determinato mediante Short-Form Mini-Nutritional Assessment - MNA-sf, elaborata da Rubenstein per abbreviare il tempo di somministrazione del Mini Nutritional Assessment preservandone la precisione. La MNA-sf è uno strumento di screening per definire lo stato nutrizionale nelle persone anziane, costituisce una guida utile nell'impostazione di un precoce intervento nutrizionale e può essere somministrato in qualsiasi setting da ogni operatore sanitario. È costituito da sei item che indagano la perdita di peso involontaria, la presenza di malattie acute o stress psicologici e la perdita di appetito, o la riduzione dell'assunzione di cibo negli ultimi tre mesi anche a causa di problemi digestivi o difficoltà di masticazione e deglutizione, la motricità e la presenza di problemi neuropsicologici quali demenza e

depressione. Il MNA-sf esplora anche la valutazione antropometrica mediante l'indice di massa corporea (IMC) e permette di sostituire questa domanda, qualora non fosse disponibile l'IMC, come ad esempio nei soggetti ospedalizzati, con la misurazione della circonferenza del polpaccio espressa in centimetri. Ad ogni item è assegnato un valore numerico, in cui il punteggio più alto rappresenta la condizione migliore, come nessuna riduzione di peso o appetito, nessuna malattia acuta e problema cognitivo. Lo score finale prevede un massimo di 14 punti, con valore  $\geq 12$  indica soggetti con stato nutrizionale normale, tra 8 e 11 è suggestivo di un rischio di malnutrizione e se compreso tra 0 e 7 indica i malnutriti. (*Rubenstein LZ et al, 2001*) La valutazione antropometrica di ogni paziente è stata effettuata tramite la misurazione della circonferenza di un polpaccio e del braccio dominante mediante un metro a nastro. La misura è stata espressa in centimetri ed eseguita con il soggetto in posizione supina, ricercando il miglior allineamento corporeo e con gli arti scoperti, considerando come punto di repere la parte più larga dell'arto.

La valutazione delle comorbidità è stata eseguita con il Charlson Comorbidity Index (CCI) e con la classificazione redatta dalla società americana di anesthesiologia "Society of Anesthesiologists Physical Status Classification scores" (ASA score) consultando i dati riportati nella cartella elettronica dai medici e dall'anestesista. Il Charlson Comorbidity Index è un metodo per la valutazione prospettica dell'impatto delle comorbidità nell'aspettativa di vita a dieci anni del soggetto. Indaga la presenza di diciannove diverse patologie, alle quali è attribuito un peso relativo di uno, due, tre e sei in base al rischio relativo. Alla somma del punteggio ottenuto dal numero di patologie concomitanti viene aggiunto un punto se il soggetto è in età compresa tra 50 e 59 anni e un altro per ogni decade di età in più fino a 80 anni. (*Charlson ME et al, 1987*) L'ASA score è uno strumento invece capace di stimare lo stato fisico dei pazienti prima dell'intervento chirurgico utilizzando le comorbidità come indicatore della salute generale ed è in grado di predire le complicanze post-operatorie e la mortalità a un anno. La valutazione ASA classifica i pazienti in cinque classi di gravità crescente, dove un punteggio pari a uno è assegnato a soggetti robusti che non presentano alcun disturbo organico, fisiologico, biochimico o psichiatrico, non sono fumatori e assumono minime quantità di alcol, un punteggio pari a due è attribuito a pazienti con lievi malattie sistemiche che non esitano in limitazioni



funzionali, tre per malattie sistemiche gravi determinanti compromissioni funzionali, quattro corrisponde alla presenza di una malattia sistemica grave che pongono in pericolo la vita, mentre un punteggio pari a cinque è attribuito a pazienti moribondi non in grado di sopravvivere nelle ventiquattro ore successive. (Owens WD et al, 1987; Haynes SR et al, 1995)

La valutazione dello stato cognitivo pre-morboso è stata effettuata somministrando al partecipante la Dementia Screening Interview (AD8) e lo Short Portable Mental Status Questionnaire (SPQMS), noto anche come test di Pfeiffer. L'AD8 è una rapida intervista che indaga il cambiamento, rispetto agli anni precedenti, in otto attività determinato da problemi cognitivi di pensiero e memoria. Il punteggio finale è la somma del numero di elementi contrassegnati con "Sì, è cambiato" e se superiore o uguale a due è sensibile a rilevare i primi cambiamenti cognitivi associati a malattia di Alzheimer, demenza vascolare, demenza da corpi di Lewy e frontotemporale. Un cut-off superiore a 6 è stato identificato per i soggetti anziani ricoverati in ospedale per determinare una demenza accertata. Per questo studio abbiamo quindi considerato che un punteggio inferiore a due indica soggetti non affetti da tale patologia, valori compresi fra 2 e 6 sono suggestivi per un sospetto di demenza, mentre un valore superiore a 6 indica una forma di demenza. (Galvin JE et al, 2008). L'SPQMS è questionario a 10 domande che misura la presenza e il livello di gravità dei disturbi cognitivi e valuta l'orientamento, la memoria a breve e lungo termine e la capacità di svolgere operazioni mentali. Il punteggio è calcolato registrando il numero totali di errori ed è influenzato dal livello di educazione, visto che soggetti con bassa scolarità tendono più facilmente a sbagliare; per questo al totale degli errori ne viene sottratto uno se la persona ha frequentato solo la scuola elementare e ne viene aggiunto uno se l'istruzione ha superato le scuole medie superiori. Un risultato pari a 3 o 4 indica un lieve deterioramento delle funzioni intellettive, un punteggio compreso tra 5 e 7 rappresenta un deterioramento moderato e uno sopra a 8 è indice di un deterioramento severo. (Pfeiffer E, 1975)

La presenza di fragilità è stata determinata mediante quattro diversi strumenti, che si propongono di indagare le prestazioni funzionali del soggetto senza prove dirette: la FRAIL Scale di Morley, la Clinical Frailty Scale di Rockwood e la Reported Edmonton Frail Scale di Rolfs, ponendo direttamente al partecipante e/o al caregiver gli item delle scale.

La FRAIL Scale è stata proposta da “The International Association of Nutrition and Aging” e validata in uno studio longitudinale come uno strumento volto ad indentificare la fragilità attraverso cinque semplici domande, quattro che rimandano alle componenti di definizione del fenotipo fragile di Fried ed una al Frailty Index di Rockwood. La FRAIL scale include la fatica misurata chiedendo quanto spesso durante le ultime quattro settimane è stata percepita una sensazione di facile faticabilità durante gran parte della giornata, la resistenza espressa come la difficoltà o l’incapacità di salire una rampa di scale senza aiuto, la prestazione aerobica identificata nella difficoltà o incapacità di camminare alcune centinaia di metri (o un isolato) da solo, la comorbilità riportando più di cinque malattie e la perdita di peso riferita superiore al 5% del negli ultimi sei mesi. Ad ogni risposta affermativa equivale un punto, per questo il risultato complessivo della scala è compreso fra 0 e 5, dove 3 o più risposte positive indicano uno stato di fragilità, mentre 1 o 2 risposte positive rappresentano una condizione di pre-fragilità. Se il soggetto non riporta nessuna delle condizioni valutate è indicato come fragile. (Morley JE et al, 2012)

La Clinical Frailty Scale (CFS), elaborata da Rockwood all’interno dello studio di coorte prospettico “Canadian Study of Health and Aging” (CSHA), si basa sul giudizio clinico per interpretare e riassumere le informazioni dell’esame clinico e dell’anamnesi funzionale, con l’obiettivo di fornire uno strumento capace di stratificare le persone anziane in base al grado relativo di vulnerabilità, con una breve ed immediata descrizione clinica e una semplice immagine, che hanno lo scopo di riassumere le caratteristiche di vulnerabilità del soggetto. In origine questo strumento, pubblicato nel 2005, prevedeva sette stadi e il grado più alto comprendeva una grave fragilità con completa dipendenza dagli altri o una malattia terminale. Successivamente è divenuto evidente dover separare gruppi clinicamente distinti che richiedevano piani di assistenza differenti prima raggruppati insieme, quali molto fragili, fragili molto gravemente e malati terminali. Pertanto nel 2007 la CFS è stata ampliata da una scala a sette punti, all’attuale versione a nove a gravità crescente, dove il primo grado indica una persona molto in forma e il nono un malato terminale (Figura 1). Riferendosi alle caratteristiche di vulnerabilità riportate nella descrizione clinica di ogni classe della Clinical Frailty Scale, per un inquadramento più immediato, i soggetti classificati nelle categorie da 1 a 3 sono stati indicati come individui con nessuna

limitazione nelle attività quotidiane in quanto praticanti sport o in grado di deambulare negli spazi esterni senza aiuto, i partecipanti che rispecchiavano le categorie 4 e 5 sono stati definiti come soggetti con un'iniziale limitazione nelle attività quotidiane, visto che riferivano di sentirsi rallentati nelle attività più impegnative o necessitavano di aiuto in alcune IADL, mentre i soggetti valutati appartenere alle categorie sopra a 5 sono stati definiti come disabili nelle attività quotidiane perché necessitavano di assistenza e aiuto, o erano completamente dipendenti, nelle attività esterne alla casa, nella cura personale e nella deambulazione. (Rockwood K et al, 2005)

La Reported Edmonton Frail Scale (REFS) è stata elaborata modificando la Edmonton Frail Scale (EFS) per quanto concerne l'ambito delle prestazioni funzionali. Essa indaga nove aree riferite alla fragilità, quali lo stato cognitivo valutato mediante il test dell'orologio (clock drawing test), lo stato di salute basandosi sui ricoveri effettuati nell'ultimo anno e la percezione del soggetto del proprio stato di salute, l'indipendenza funzionale esaminando l'autonomia nelle IADL, il sostegno sociale garantito dalla disponibilità di aiuto di un'altra persona in caso di bisogno, l'uso di farmaci indagandone il numero e la capacità di assumerli secondo l'indicazione medica, lo stato nutrizionale ricercando una recente perdita di peso, lo stato d'animo, la continenza urinaria e le prestazioni funzionali. (Rolfson DB et al, 2006) Rispetto alla EFS la Reported Edmonton Frail Scale indaga l'area funzionale attraverso le prestazioni fisiche riportate dal paziente, se cognitivamente integro, altrimenti da un caregiver, prima dell'attuale patologia. In particolar modo sostituisce al Get Up and Go Test, presente nella EFS, tre item ripresi ed adattati dalla Guttman Scale per la salute funzionale negli anziani, chiedendo se il soggetto fino a due settimane prima era in grado di salire e scendere le scale fino al primo piano, camminare per un chilometro e svolgere i lavori pesanti di casa senza aiuto. (Rolfson DB et al, 2006) Adoperando la funzione riportata lo score finale dello strumento aumenta rispetto la EFS di un punto ed è quindi compreso fra 0 e 18. La Reported Edmonton Frail Scale stratifica, in base al punteggio complessivo, lo stato di fragilità del soggetto: ad un valore di 6 o 7 corrisponde uno stato di apparente vulnerabilità, ad uno di 8 o 9 corrisponde un soggetto lievemente fragile, tra 10 e 11 un individuo moderatamente fragile e se superiore o uguale a 12 uno stato di fragilità. (Hilmer SN et al, 2009)

**Figura 1.** Clinical Frailty Scale



La misura della forza di presa della mano (hand-grip strength) è indice della forza di contrazione isometrica esercitata dai muscoli dell'avambraccio e della mano ed è stata assunta come misura complessiva della forza muscolare del corpo e quindi dello stato di sarcopenia del soggetto. La forza di presa della mano - Handshake test - è stata testata al momento dell'arruolamento con dinamometro idraulico manuale digitale "Jamar Plus" con impugnatura regolabile che esprime la misura in chilogrammi con precisione fino a un decimale. La valutazione è stata eseguita sempre con la mano dominante, preferibilmente in posizione seduta con braccio addotto al corpo, gomito flesso a 90° e avambraccio appoggiato in posizione neutra; se il paziente si trovava a letto è stata eseguita in posizione

supina, con tronco flesso a 45° e appoggiato, il braccio addotto con gomito flesso a 90° e sostegno sotto all'avambraccio in posizione neutra. La procedura è stata spiegata e dimostrata prima della misurazione per garantirne la migliore comprensione. Ai soggetti è stato chiesto di stringere il dinamometro con la mano dominante con quanta più forza possibile per quattro secondi con continua incitazione verbale da parte dell'operatore. Sono state ripetute tre prove intervallate da pause di circa un minuto e al termine è stato considerato il risultato migliore. Per l'individuazione dei soggetti con un hand-grip strenght deficitario, suggestivo di una condizione di sarcopenia, sono stati considerati i valori, stratificati per sesso, riportati dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) nella recente linea guida per la sarcopenia del 2018, indicando come deficitari i soggetti di sesso maschile con una forza di stretta della mano inferiore a 27 kg e le femmine con una prestazione minore di 16 kg. *(Cruz-Jentoft AJ et al, 2019)*

L'insorgenza e la persistenza di delirium post-operatorio sono state determinate nella prima e nella quinta giornata dopo l'intervento chirurgico mediante il 4AT test di Bellelli: uno strumento di screening composto da quattro elementi che valutano il livello di vigilanza, il cambiamento acuto o il decorso fluttuante dello stato mentale e permette due brevi test di screening cognitivo, tramite il test mentale abbreviato dei 4 item (AMT4) e il test di attenzione, ripetendo i mesi dell'anno in ordine contrario. Al 4AT test può essere assegnato un punteggio da 0 a 12, dove 0 rappresenta un delirium e un deterioramento cognitivo improbabile, un valore compreso tra 1 e 3 indica un possibile deterioramento cognitivo, mentre un risultato superiore a 3 pone sospetto per un possibile delirium associato o meno a deterioramento cognitivo. *(Bellelli G et al 2014)*

Il livello funzionale raggiunto da ogni partecipante al momento della dimissione dal reparto è stato valutato con il Cumulated Ambulation Score (CAS-I), uno strumento sviluppato e validato in pazienti più anziani con frattura dell'anca come predittore post-operatorio precoce dell'esito a breve termine. Esso indaga tre elementi che caratterizzano le competenze di base della mobilità del paziente, quali alzarsi dal letto dalla posizione supina per sedersi bordo letto o trasferirsi su una sedia posta vicino o mantenere la posizione eretta, il sit-to-stand da una sedia con braccioli e la deambulazione in ambienti interni con l'uso di adeguati ausili. La mobilità del paziente è valutata oggettivamente sulla base

dell'assistenza richiesta per portare a termine l'attività: se il soggetto è in grado di compiere l'attività in modo sicuro autonomamente riceve un punteggio pari a due, se richiede l'aiuto di una o due persone ha punteggio uguale a uno e se inabile a svolgere l'attività nonostante l'aiuto di due operatori è valutato con zero punti. Il punteggio finale è calcolato come la somma dei valori in una sola giornata con CAS-I, con score complessivo compreso fra 0 e 6, dove sei rappresenta la migliore mobilità, o come punteggio cumulativo delle tre attività in tre giorni consecutivi con CAS-II con score finale compreso tra 0 e 18. Nel presente studio è stata utilizzata la forma CAS-I, considerando la migliore performance raggiunta al momento della dimissione e per correlare il punteggio alla prestazione motoria raggiunta i partecipanti classificati con CAS-I compresa tra 0 e 3 sono stati indentificati come soggetti che hanno raggiunto come massima performance la statica eretta mantenuta, ma non sono stati in grado di camminare, mentre coloro indicati con un punteggio maggiore o uguale a 4 sono stati soggetti capaci di deambulare con ausilio e con o senza aiuto di un operatore. (*Foss NB et al, 2006; Grana E et al, 2016*)

I dati relativi al tipo di frattura e all'intervento chirurgico subito, alle complicanze ortopediche o al decesso insorto durante il ricovero, al momento e al destino dopo la dimissione, sono stati estrapolati dalla cartella clinica elettronica.

Nel follow-up a 1 mese, 4 mesi e 1 anno, effettuato attraverso un'intervista telefonica, sono state ricercate l'insorgenza di nuove complicanze legate alla frattura di anca, quali infezione della ferita chirurgica, re-ricovero e re-intervento, l'eventuale decesso, la residenza (se ancora ricoverato in una struttura riabilitativa, in RSA o se tornato al proprio domicilio), la capacità di deambulare, con particolare attenzione al tipo di ausilio e all'autonomia nel cammino e la valutazione dello stato funzionale globale con l'indice di Barthel.

## **Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS versione 25.0. La statistica descrittiva è stata espressa usando la frequenza assoluta e percentuale per le variabili categoriche, compreso la diagnosi o meno di delirium post-operatorio. Le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR) o, quando distribuite in modo normale, come media e deviazione standard (DS). L'accuratezza diagnostica e il valore predittivo sull'esito alla dimissione di tutti gli indici prognostici in esame sono stati determinati mediante la costruzione di curve ROC, confrontando le aree sottese alla curva (AUC) dei diversi strumenti. Per ogni strumento è stato inoltre identificato il miglior compromesso tra sensibilità e specificità nel predire l'esito funzionale. Sono stati inoltre costruiti modelli di regressione lineare logistica al fine di identificare i predittori anamnestici del delirium post-operatorio e degli outcome alla dimissione. Mediante l'analisi ANOVA a misure ripetute è stato descritto l'andamento al follow-up del recupero funzionale e motorio nei soggetti con o senza delirium. L'andamento della mortalità è stato presentato con la Kaplan Meier. Il livello di significatività è stato fissato a  $p < 0.05$ .

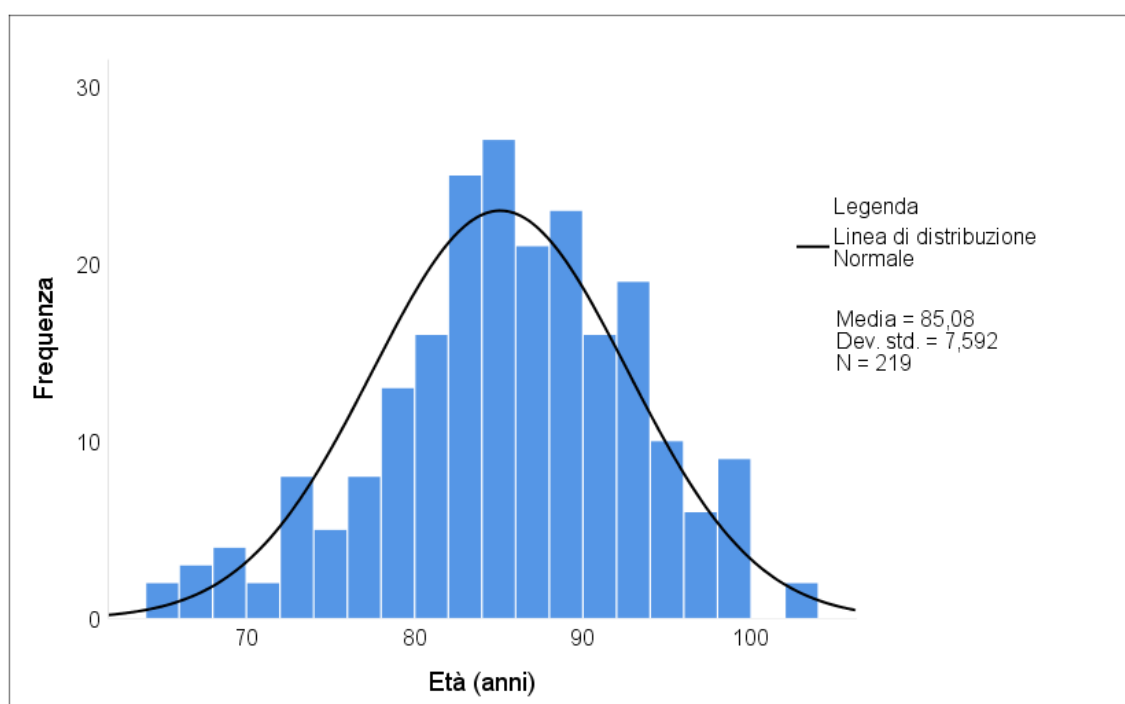
## 2.1.3 Risultati

### Caratteristiche generali della popolazione

Da novembre 2017 a ottobre 2019 sono stati arruolati 219 soggetti, con età superiore a 65 anni, sottoposti ad intervento chirurgico per frattura del femore prossimale, presso la SOD di Ortopedia e Traumatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi (reparto di degenza al 3 piano lato D).

La popolazione presentava un'età mediana di 85 anni, con un range di 65-103 anni, e per i tre quarti era costituita da donne. La Figura 2 mostra la distribuzione della popolazione per età.

**Figura 2.** Istogramma di distribuzione della popolazione per età



Il 44% dei soggetti è stato ricoverato per frattura del femore intracapsulare (sottocapitata e del collo femore), e il 56% per frattura extracapsulare (pertrocanterica e sottotrocanterica). Le caratteristiche dell'intervento chirurgico e la durata della degenza sono riportate nella Tabella 1.

Novantatré pazienti (~43% della popolazione totale) hanno manifestato il delirium nel post-operatorio, di cui 44 (~47%) di tipo iperattivo, 33 (~36%) di tipo ipoattivo e 16 (~17%) di tipo misto. In 65 pazienti (~70%) la durata del delirium è stata di almeno 5 giorni. Sono state confrontate le caratteristiche della popolazione totale



e in base alla presenza o meno di delirium nel post-operatorio.

**Tabella 1.** Caratteristiche generali della popolazione totale e suddivisa in base alla presenza di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	p
Età mediana (range anni)	85 (65-103)	89 (74-103)	84 (65-103)	0.006
Donne (n,%)	164 (74.9)	69 (74.2)	95 (75.4)	0.875
Tipi di frattura				
Intracapsulari (n,%)	96 (43.8)	44 (47.3)	52 (41.3)	0.410
Extracapsulari (n,%)	123 (56.2)	49 (52.7)	74 (58.7)	
Tipi di intervento				
Viti cannulate (n,%)	19 (8.7)	8 (8.6)	11 (8.7)	0.674
Placca DHS (n,%)	3 (1.4)	1 (1.1)	2 (1.6)	
Chiodo (n,%)	116 (53.0)	48 (51.6)	68 (54.0)	
Protesi cefalica (n,%)	49 (22.4)	25 (26.9)	24 (19.0)	
Protesi totale (n,%)	32 (14.6)	11 (11.8)	21 (16.7)	
Tipo di anestesia				
Generale (n,%)	35 (16.0)	14 (15.1)	21 (16.7)	0.853
Subaracnoidea (n,%)	184 (84.0)	79 (84.9)	105 (83.3)	
Indicazioni di carico				
Pieno o CPP (n,%)	194 (88.6)	80 (86.0)	114 (90.5)	0.515
Procrastinato (n,%)	25 (11.4)	13 (14.0)	12 (9.5)	
Timing dell'intervento media gg $\pm$ DS (range)	1.9 $\pm$ 1.4 (0-11)	2.0 $\pm$ 1.6 (0-11)	1.9 $\pm$ 1.4 (0-10)	0.784
Durata della degenza* media gg $\pm$ DS (range)	11.5 $\pm$ 4.0 (5-32)	12.2 $\pm$ 4.7 (6-32)	11.0 $\pm$ 3.3 (5-24)	0.026

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

*Legenda:* Indicazioni di carico: pieno o CPP= carico come tollerato o parziale progressivo; procrastinato: carico sfiorante o assenza di carico sull'arto operato (oltre i 10 giorni dall'intervento chirurgico); timing dell'intervento: giorni trascorsi dal ricovero ospedaliero all'intervento chirurgico; durata della degenza: giorni trascorsi dall'intervento chirurgico (giornata zero) alla dimissione; gg: giorni

\* sono stati esclusi dal conteggio i 3 soggetti deceduti durante la degenza

I soggetti con delirium post-operatorio erano significativamente più anziani (89 vs 84 anni) rispetto a quelli senza delirium. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi in relazione al sesso. Il delirium si associava significativamente ad un aumento della durata media della degenza post-operatoria. (Tabella 1)

## La valutazione multidimensionale geriatrica

### Valutazione dell'ambiente sociale e della deambulazione precedente la frattura del femore

Il 69% della popolazione totale, risiedeva a domicilio con un familiare (in un terzo dei casi il coniuge anziano) o con un'assistente domiciliare. Il 26% della popolazione viveva da solo, perlopiù persone autonome o con disabilità lieve (Barthel Index, BI>80), ma il 14% di questi presentava una disabilità almeno moderata (BI<80). Il 5% dei soggetti era istituzionalizzato in RSA o altre strutture per anziani ed era affetto da disabilità moderata-grave (BI compreso tra 25 e 80). La provenienza da Istituti di cura era più frequente tra i soggetti che hanno sviluppato il delirium nel post-operatorio. (Tabella 2)

**Tabella 2.** Valutazione dell'ambiente sociale e della deambulazione della popolazione totale e in base alla presenza di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	P
Vive in famiglia (n,%)	151 (68.9)	73 (78.5)	78 (61.9)	0.001
Vive in RSA/istituto (n,%)	10 (4.6)	7 (7.5)	3 (2.4)	
Vive solo (n,%)	58 (26.5)	13 (14.0)	45 (35.7)	
Autonomia (n,%)	106 (48.4)	24 (25.8)	82 (65.1)	<0.001
Fuori con 1 ausilio (n,%)	32 (14.6)	14 (15.1)	18 (14.3)	
Fuori con 2 ausili (n,%)	13 (5.9)	6 (6.5)	7 (5.6)	
Non esce (n,%)	60 (27.4)	42 (45.2)	18 (14.3)	
Non deambula (n,%)	8 (3.7)	7 (7.5)	1 (0.8)	

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

Circa la metà della popolazione, deambulava autonomamente senza ausili, sia a domicilio che in ambiente esterno; il 20% ricorreva all'utilizzo di ausili solo in ambiente esterno; il 27% eseguiva brevi spostamenti in ambiente domestico con ausili o aiuto di una persona, e non era in grado di uscire senza aiuto. Circa il 4% dei soggetti non era deambulante, ma eseguiva solo spostamenti letto-poltrona con massima assistenza. I pazienti che hanno manifestato delirium nel post-operatorio, presentavano un peggiore livello di autonomia nella deambulazione precedente la frattura del femore, infatti circa la metà di questi soggetti eseguiva solo spostamenti in ambiente domestico o non era deambulante. (Tabella 2)

### Valutazione delle comorbidità e del rischio operatorio

La popolazione arruolata presentava un alto indice di comorbidità (*Charlson Comorbidity Index -CCI*) corretto per età. I pazienti che hanno manifestato delirium nel post-operatorio, presentavano un CCI significativamente più alto rispetto ai soggetti che non hanno manifestato il delirium. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in relazione al punteggio della *American Society of Anesthesiologists - ASA score*, che definisce il rischio operatorio. (Tabella 3)

**Tabella 3.** Valutazione delle comorbidità e del rischio operatorio della popolazione totale e in base alla manifestazione di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	P
CCI media $\pm$ DS (range)	5.7 $\pm$ 1.8 (0-12)	6.1 $\pm$ 1.9 (4-12)	5.4 $\pm$ 1.7 (0-11)	0.008
ASA score 1-2 (n,%)	94 (42.9)	35 (37.6)	59 (46.8)	0.214
ASA score 3-4 (n,%)	125 (57.1)	58 (62.4)	67 (53.2)	

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

**Legenda:** CCI: *Charlson Comorbidity Index*; ASA score: *American Society of Anesthesiologists score*; ASA 1-2: rischio operatorio basso (paziente sano o con malattia lieve senza impatto funzionale); ASA 3-4: rischio operatorio elevato (malattia grave con limitazioni funzionali o a rischio di morte)

### Valutazione del livello funzionale e cognitivo precedente la frattura

La popolazione presentava mediamente un livello di disabilità lieve, come riportato in Tabella 4. I soggetti che hanno manifestato delirium post-operatorio, presentavano una maggiore disabilità rispetto ai soggetti senza delirium, sia nelle attività di base, valutate con il Barthel Index (il 60% presentava un livello di dipendenza da moderata fino a totale), che nelle attività strumentali della vita quotidiana, valutate con le IADL. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa. (Tabella 4)

**Tabella 4.** Valutazione del livello funzionale e cognitivo della popolazione totale e in base alla manifestazione di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	P
BI media $\pm$ DS (range)	78.6 $\pm$ 24.4 (0-100)	63.8 $\pm$ 26.6 (0-100)	89.5 $\pm$ 15.3 (25-100)	<0.001
BI $\geq$ 80 (n,%)	142 (64.8)	37 (39.8)	105 (83.3)	<0.001
BI <80 (n,%)	77 (35.2)	56 (60.2)	21 (16.7)	
IADL conservate media $\pm$ DS (range)	4 $\pm$ 3 (0-8)	2 $\pm$ 2 (0-8)	5 $\pm$ 3 (0-8)	<0.001
SPSMQ media errori $\pm$ DS (range)	3.4 $\pm$ 2.9 (0-11)	5.7 $\pm$ 2.8 (0-11)	1.7 $\pm$ 1.6 (0-8)	<0.001
SPSMQ 0-2 errori (n,%)	104 (47.5)	9 (9.7)	95 (75.4)	<0.001
SPSMQ 3-4 errori (n,%)	54 (24.7)	29 (31.2)	25 (19.8)	
SPSMQ $\geq$ 5 errori (n,%)	61 (27.9)	55 (59.1)	6 (4.8)	
AD8 media $\pm$ DS (range)	3.4 $\pm$ 2.6 (0-8)	5.4 $\pm$ 2.2 (0-8)	2.0 $\pm$ 1.9 (0-8)	<0.001
AD8 0-5 (n,%)	166 (75.8)	46 (49.5)	120 (95.2)	<0.001
AD8 6-8 (n,%)	53 (24.2)	47 (50.5)	6 (4.8)	

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

**Legenda:** IADL: Instrumental Activities of Daily Living; BI: Barthel Index; BI $\geq$ 80: autonomia o dipendenza lieve; BI<80: dipendenza moderata-totale; SPSMQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; SPSMQ 0-2 errori: cognitivo

*normale; SPMSQ 3-4 errori: lieve decadimento; SPMSQ >5 errori: demenza; AD8: Dementia screening interview; AD8 0-6: non demenza; AD8 7-8: demenza*

In relazione al livello cognitivo, i due terzi della popolazione totale presentava funzioni cognitive normali o un lieve decadimento, secondo le scale di valutazione *Short Portable Mental Status Questionnaire* – SPMSQ (sottoposta al paziente) e *Dementia Screening Interview* - AD8 (sottoposta al caregiver). I pazienti che hanno manifestato delirium post-operatorio, presentavano più frequentemente un quadro di demenza (51% secondo AD8 e 59% secondo SPMSQ) rispetto ai soggetti senza delirium, con differenza statisticamente significativa. (Tabella 4)

### **Valutazione dello stato nutrizionale e della forza muscolare all'ammissione in reparto**

La popolazione totale era mediamente a rischio malnutrizione, come rilevato dalla *Mini Nutritional Assessment* – MNA 14 item. I pazienti con delirium post-operatorio presentavano un peggiore stato nutrizionale, e nel 28% dei casi era presente una malnutrizione franca, con differenza significativa rispetto ai soggetti senza delirium. (Tabella 5)

In relazione alla forza muscolare, la popolazione arruolata presentava prestazioni deficitarie all'Handgrip all'ammissione in reparto. I valori aggiustati per sesso, mostravano prestazioni deficitarie più frequenti nei soggetti con delirium post-operatorio rispetto ai soggetti senza delirium ("deboli" 86% vs 52%), con differenza statisticamente significativa. La forza è stata rilevata anche con il test della bottiglia e il test della stretta di mano, entrambi più frequentemente deficitari nei soggetti con delirium, come mostrato in Tabella 5.

**Tabella 5.** La valutazione dello stato nutrizionale e della forza muscolare nella popolazione totale e suddivisa in base alla presenza di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	P
MNA 14 item media $\pm$ DS (range)	10.0 $\pm$ 2.7 (1-14)	8.6 $\pm$ 2.4 (1-14)	10.9 $\pm$ 2.5 (1-14)	<0.001
MNA 0-7 (n,%)	36 (16.4)	26 (28.0)	10 (7.9)	<0.001
MNA 8-11 (n,%)	112 (51.1)	58 (62.4)	54 (42.9)	
MNA >12 (n,%)	71 (32.4)	9 (9.7)	62 (49.2)	
Handgrip media $\pm$ DS (range)	16.7 $\pm$ 7.6 (0.0-42.0)	13.5 $\pm$ 6.5 (0.0-31.8)	19.1 $\pm$ 7.6 (5.0-42.0)	<0.001
F-Hg $\geq$ 16 e M-Hg $\geq$ 27 (n,%)	74 (33.8)	13 (14.0)	61 (48.4)	<0.001
F-Hg<16 e M-Hg<27 (n,%)	145 (66.2)	80 (86.0)	65 (51.6)	
Bottiglia 0-1 (n,%)	116 (53.0)	76 (81.7)	40 (31.7)	<0.001
Bottiglia 2 (n,%)	103 (47.0)	17 (16.5)	86 (68.3)	
Handshake 0-3 (n,%)	113 (51.6)	64 (68.8)	49 (38.9)	<0.001
Handshake 4-5 (n,%)	106 (48.4)	29 (31.2)	77 (61.1)	

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

*Legenda: MNA – Mini Nutritional Assessment 0-7: malnutrizione franca; 8-11: rischio malnutrizione; >2: normale; Hg – Handgrip: Femmine - F-Hg $\geq$ 16 e M-Hg $\geq$ 27: soggetti forti; F-Hg<16 e M-Hg<27: soggetti deboli; Bottiglia: test della bottiglia 0-1 deficitario (non riesce ad aprire la bottiglia o apre la bottiglia in più di 4 secondi con compensi - deficitario); 2 normale (apre la bottiglia con sequenza fisiologica in meno di 4 secondi); Handshake test: test della stretta di mano: 0-3 stretta debole a moderatamente deficitaria; 4-5 stretta forte*

## Valutazione della fragilità

Per quanto riguarda gli indici di fragilità, tale condizione ha mostrato una prevalenza diversa a seconda degli strumenti utilizzati. Come riportato in Tabella 6, tutte le scale di valutazione della fragilità hanno dimostrato una maggiore frequenza di fenotipo fragile nei soggetti con delirium, rispetto a quelli senza delirium. La differenza è risultata significativa.

**Tabella 6.** La valutazione della fragilità nella popolazione totale e suddivisa in base alla presenza di delirium post-operatorio.

	Popolazione Totale (n=219)	Delirium SI (n=93)	Delirium NO (n=126)	P
REFS media $\pm$ DS (range)	7.3 $\pm$ 3.4 (0-15)	9.4 $\pm$ 2.6 (3-15)	5.7 $\pm$ 3.1 (0-12)	<0.001
REFS 0-5 (n,%)	65 (29.7)	7 (7.5)	58 (46.0)	<0.001
REFS 6-7 (n,%)	40 (18.3)	7 (7.5)	33 (26.2)	
REFS 8-9 (n,%)	50 (22.8)	32 (34.4)	18 (14.3)	
REFS 10-11 (n,%)	37 (16.9)	26 (28.0)	11 (8.7)	
REFS 12-18 (n,%)	27 (12.3)	21 (22.6)	6 (4.8)	
Clinical Frailty Scale media $\pm$ DS (range)	4.7 $\pm$ 1.8 (1-8)	6.1 $\pm$ 1.1 (2-8)	3.7 $\pm$ 1.5 (1-7)	<0.001
CFS 1-5 (n,%)	129 (58.9)	21 (22.6)	108 (85.7)	<0.001
CFS 6-9(n,%)	90 (41.1)	72 (77.4)	18 (14.3)	
Frail scale media $\pm$ DS (range)	2.1 $\pm$ 1.3 (0-5)	2.7 $\pm$ 1.1 (0-5)	1.6 $\pm$ 1.3 (0-5)	<0.001
FS 1-2 (n,%)	107 (54.0)	31 (34.1)	76 (71.0)	<0.001
FS >3 (n,%)	91 (46.0)	60 (65.9)	31 (29.0)	

*p* significativa per valori < 0.05; DS: deviazione standard

**Legenda:** REFS - Reported Edmonton Frailty Scale, 0-5: non fragile, 6-7: vulnerabile, 8-9: lieve fragilità, 10-11: moderata fragilità, 12-18 severa fragilità; CFS - Clinical Frailty Scale 1-5: in forma a lieve fragilità, 6-9: da moderata fragilità a terminale; FS - Frail Scale 1-2: prefragilità, >3 fragilità;

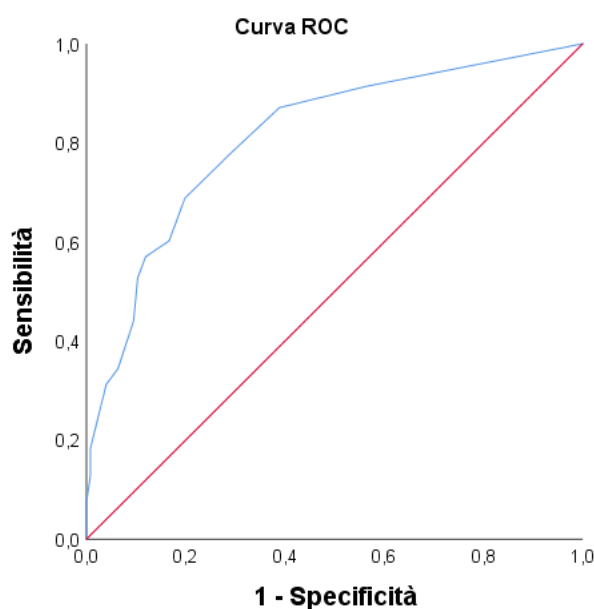
## Confronto tra le scale di valutazione nei soggetti con delirium

Sono state costruite curve ROC per i principali strumenti di valutazione prognostica adoperati nello studio, considerando tutti i possibili valori dei test in relazione al delirium post-operatorio, al fine di calcolare la proporzione di veri positivi (sensibilità) e falsi positivi (1-specificità), e di ottenere una misura di accuratezza diagnostica degli strumenti, rappresentata dall'area sotto la curva ROC (AUC - Area Under the Curve).

La curva ROC tracciata con i valori del Barthel Index pre-frattura e della presenza di delirium, mostra un'accuratezza diagnostica moderata con una AUC di 0.812. Il cut-off migliore per individuare i pazienti non a rischio di delirium è  $\geq 90$ , con una sensibilità dell'69% e una specificità del 80%. (Figura 3)

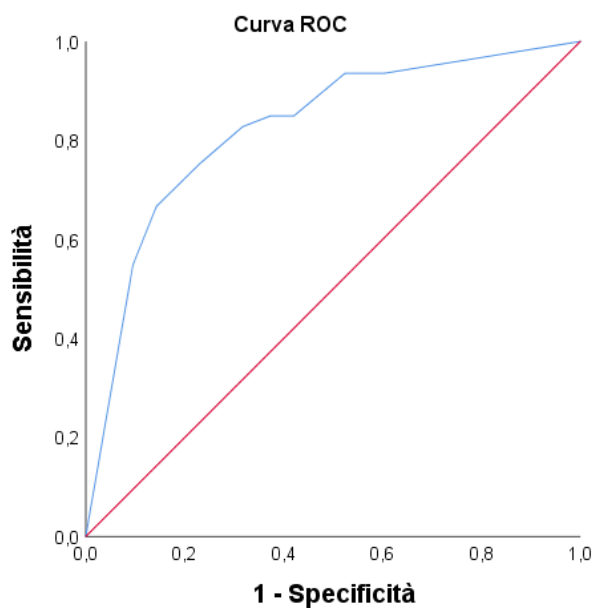
La curva ROC costruita con le IADL conservate e il delirium post-operatorio mostra una AUC pari a 0.823, indice di un'accuratezza moderata. Il cut-off migliore per individuare i pazienti non a rischio di delirium è  $\geq 4$  IADL conservate con una sensibilità dell'83% e una specificità del 68% (Figura 4).

**Figura 3.** Curva ROC Barthel Index pre-frattura e delirium post-operatorio



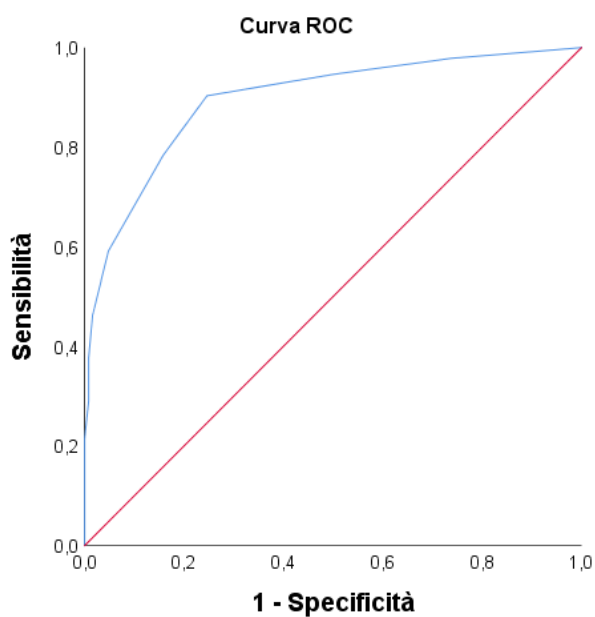


**Figura 4.** Curva ROC IADL conservate pre-frattura e delirium post-operatorio



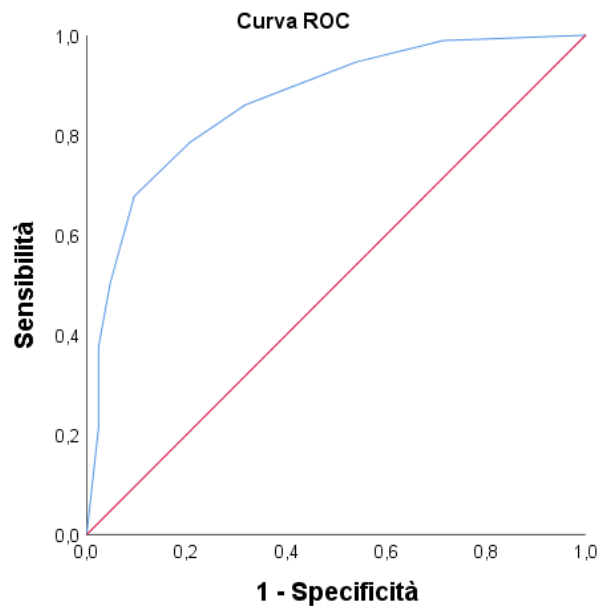
La curva ROC tracciata con i valori di indice di SPSMQ e del delirium post-operatorio, mostra una moderata accuratezza diagnostica con una AUC di 0.895. Il cut-off migliore per individuare i pazienti a rischio di delirium è  $\geq 2.5$ , con una sensibilità del 90% e una specificità del 75%. (Figura 5)

**Figura 5.** Curva ROC SPMSQ e delirium post-operatorio



La curva ROC tracciata con i valori di indice di AD8 e del delirium post-operatorio, mostra una moderata accuratezza diagnostica con una AUC di 0.868. Il cut-off migliore per individuare i pazienti a rischio di delirium è  $\geq 3.5$ , con una sensibilità del 79% e una specificità del 80%. (Figura 6)

**Figura 6.** Curva ROC AD8 e delirium post-operatorio

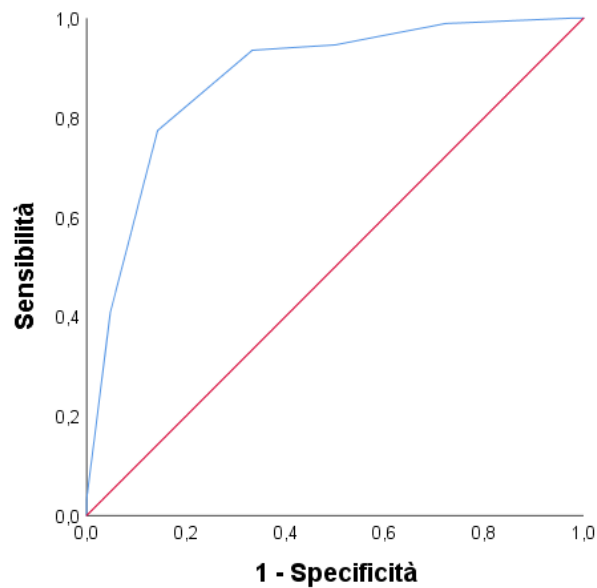


La curva ROC tracciata con i valori di indice di CFS e del delirium post-operatorio, mostra una moderata accuratezza diagnostica con una AUC di 0.878. Il cut-off migliore per individuare i pazienti a rischio di delirium è  $\geq 5.5$ , con una sensibilità del 77% e una specificità del 86%. (Figura 7)

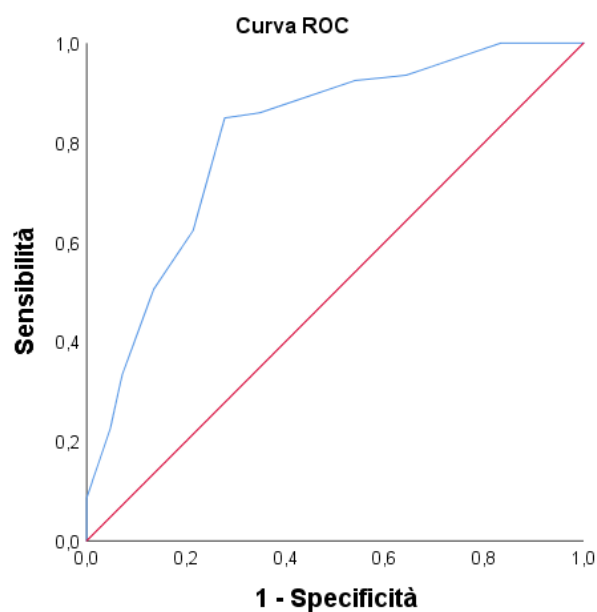
La curva ROC tracciata con i valori di REFS e del delirium post-operatorio, mostra una moderata accuratezza diagnostica con una AUC di 0.810. Il cut-off migliore per individuare i pazienti a rischio di delirium è  $\geq 7.5$ , con una sensibilità del 85% e una specificità del 73%. (Figura 8)

La curva ROC tracciata con i valori di FRAIL scale e del delirium post-operatorio, mostra una moderata accuratezza diagnostica con una AUC di 0.747. Il cut-off migliore per individuare i pazienti a rischio di delirium è  $\geq 2.5$ , con una sensibilità del 65% e una specificità del 75%.

**Figura 7.** Curva ROC CFS e delirium post-operatorio



**Figura 8.** Curva ROC REFS e delirium post-operatorio



Da quanto indicato dalle curve ROC, all'interno di questa popolazione, lo strumento migliore per indentificare i soggetti a rischio di delirium post-operatorio è SPSMQ, con una sensibilità del 79% ed una specificità del 84% per valori >4. L'area AUC di AD8, l'altro test di valutazione delle funzioni cognitive, è lievemente inferiore rispetto a AUC di SPSMQ, ma il confronto tra le due aree, con analisi

ROC, non raggiunge la significatività statistica ( $p=0.124$ ). Pertanto le due scale possono essere utilizzate indifferentemente nella pratica clinica, in questo setting, a seconda della presenza o meno del caregiver, al fine di identificare i pazienti con demenza, che sono ad alto rischio di sviluppare delirium post-operatorio. Subito dopo, le scale CFS (che tra tutte le scale di valutazione della fragilità è quella che valorizza maggiormente l'autonomia funzionale) e il numero di IADL conservate, hanno i maggiori valori di AUC, seguiti da BI, MNA e il test della bottiglia. (Tabella 7).

**Tabella 7.** Potere predittivo dei diversi strumenti di valutazione sul delirium post-operatorio

<b>Strumento di valutazione</b>	<b>AUC</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sensibilità</b>	<b>Specificità</b>
<b>SPSMQ</b>	0.895	3.5	79	84
		2.5	90	75
<b>AD8</b>	0.868	3.5	79	79
		4.5	68	90
<b>Clinical Frailty Scale</b>	0.878	4.5	94	67
		5.5	77	86
<b>Reported Edmonton Frail Scale</b>	0.810	6.5	86	65
		7.5	85	73
<b>FRAIL scale</b>	0.747	2.5	65	75
<b>Barthel Index</b>	0.812	87.5	77	71
		92.5	87	61
<b>IADL conservate</b>	0.823	2.5	75	77
		3.5	83	68
<b>Hand-grip</b>	0.721	<15	71	64
<b>MNA</b>	0.754	<11	75	63
<b>Test bottiglia</b>	0.779	>2	82	68
<b>Handshake test</b>	0.694	<4	69	61
<b>SPSMQ&gt;2 AND CFS &gt;4</b>			87	87
<b>AD8 &gt; 3 AND CFS &gt;4</b>			76	85

*Legenda: AUC: area sotto la curva; SPSMQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; AD8: Dementia screening interview; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MNA: Mini Nutritional Assessment*

Ad un'analisi di regressione logistica aggiustata per età, il livello cognitivo valutato con SPSMQ e la valutazione della fragilità con la Clinical Frailty Scale, sono risultati predittori indipendenti di delirium post-operatorio. Per ogni punto di SPSMQ, il rischio di delirium post-operatorio aumenta dell'87% con limite fiduciario compreso tra 1.46 e 2.41. Per ogni punto di CFS, il rischio di delirium post-operatorio aumenta dell'88% con limite fiduciario compreso tra 1.33 e 2.62. (Tabella 8)

**Tabella 8.** Regressione logistica aggiustata per età, SPSMQ e CFS

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Età</b>	1.029	0.967-1.095	0.364
<b>SPSMQ</b>	1.872	1.457-2.407	< 0.001
<b>Clinical Frailty Scale</b>	1.876	1.329-2.620	< 0.001

Variabili incluse nel modello: età, SPSMS, Clinical Frailty Scale; Delirium (dipendente). *Legenda: SPSMQ: Short Portable Mental Status Questionnaire*

Un altro modello di regressione logistica aggiusto per età, il livello cognitivo valutato con AD8 e la valutazione della fragilità con la Clinical Frailty Scale, sono risultati predittori indipendenti di delirium post-operatorio. Per ogni punto di AD8, il rischio di delirium post-operatorio aumenta dell'47% con limite fiduciario compreso tra 1.19 e 1.85. Per ogni punto di CFS, il rischio di delirium post-raddoppia, con limite fiduciario compreso tra 1.38 e 2.87. (Tabella 9)

**Tabella 9.** Regressione logistica aggiustata per età, AD8 e CFS

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Età</b>	1.034	0.974-1.099	0.271
<b>AD8</b>	1.474	1.187-1.851	< 0.001
<b>Clinical Frailty Scale</b>	1.990	1.379-2.872	< 0.001

Variabili incluse nel modello: età, AD8, Clinical Frailty Scale; Delirium (dipendente). *Legenda: AD8: Dementia screening interview*

Pertanto, è stato deciso di combinare il potere predittivo di SPSMQ e Clinical Frailty Scale, al fine di valutare la possibilità di aumentare ulteriormente il potere dei due strumenti nel predire il delirium post-operatorio. Nei pazienti con SPSMQ > 2 errori (decadimento cognitivo), e con CFS > 4 (fragili), pari al 45% del campione, la sensibilità manteneva comunque un valore di 87% mentre la specificità aumentava fino al 87%. (Tabella 7)

Similmente è stato deciso di combinare il potere predittivo di AD8 e Clinical Frailty Scale, al fine di valutare la possibilità di aumentare ulteriormente il potere dei due strumenti nel predire il delirium post-operatorio. Nei pazienti con AD8 > 3 errori (decadimento cognitivo), e con CFS > 4 (fragili), pari al 41% del campione, la sensibilità si riduceva lievemente al di 76% mentre la specificità aumentava fino al 85%. (Tabella 7)

In conclusione la presenza di un decadimento cognitivo anche lieve (> 2 errori al test di SPSMQ) o la presenza di fragilità anche lieve rilevata alla CFS sono predittori indipendenti di delirium post-operatorio. Il questionario AD8 può essere utilizzato in sostituzione a SPSMQ in presenza di un caregiver. I due strumenti possono essere utilizzati singolarmente con elevata sensibilità e moderata specificità nel predire il delirium. In caso di disponibilità di risorse, i due strumenti possono essere utilizzati in associazione, con aumento della specificità, nel predire il delirium post-operatorio.

## Ruolo del delirium nel predire gli outcome alla dimissione

Durante la degenza post-operatoria sono decedute 3 persone (1.4% della popolazione totale) con età media di 95 anni, di cui 2 uomini. Tutte avevano manifestato delirium nell'immediato post-operatorio. Un paziente è deceduto per insufficienza respiratoria su polmonite ab-ingestis, un paziente per ischemia intestinale e un caso è stato attribuito ad ictus esteso.

Cinque persone (2.3%) hanno presentato complicanze ortopediche e 1 è stata sottoposta a nuovo intervento. Centotré persone (47%) hanno presentato anemizzazione richiedente emotrasfusione (media trasfusioni  $1 \pm 1$ , range 0-7). In 102 pazienti (47%) sono state registrate complicanze mediche, in 3 casi risultate fatali. Le complicanze mediche più frequenti erano: infezione delle vie urinarie (n=43), polmonite nosocomiale (n=21), riacutizzazione di BPCO (n=7), scompenso cardiaco (n=13), fibrillazione atriale (n=10), sindrome coronarica acuta (n=4), ictus (n=2), TVP (n=7), subocclusione intestinale (n=6), ischemia intestinale (n=1), crisi epilettica (n=1), diverticolite (n=1), sepsi (n=1).

Su 216 persone sopravvissute all'intervento chirurgico e alla degenza post-operatoria, 156 (72%) sono state trasferite in strutture di riabilitazione extraospedaliera, 54 (25%) hanno fatto rientro al proprio domicilio o presso la struttura di residenza, 6 persone (3%) sono state inviate in strutture di cura intermedia/lungodegenza.

**Tabella 10.** Massimo livello funzionale raggiunto alla dimissione secondo CAS

<b>CAS-I</b> mediana	3 $\pm$ 2 (0, 8)	
0 N (%)	36 (16.4)	Non deambulanti
1 N (%)	32 (14.6)	
2 N (%)	24 (11.0)	
3 N (%)	33 (15.1)	
4 N (%)	40 (18.3)	Deambulati
5 N (%)	26 (11.9)	
$\geq 6$ N (%)	25 (11.6)	

Alla dimissione 36 persone (16%) hanno raggiunto come massimo livello funzionale la posizione seduta bordo letto con assistenza di due operatori, 89 (41%) hanno raggiunto la posizione seduta, la statica eretta e eseguito il trasferimento in carrozzina con media assistenza di 1 operatore (CAS 1-3), 91 (42%) hanno deambulato con ausili e/o aiuto (CAS>3). La tabella 10 riporta il livello funzionale raggiunto alla dimissione e la suddivisione della popolazione in gruppo di non deambulanti (CAS  $\leq$  3) e deambulanti (CAS>3).

Sono state confrontate le caratteristiche della popolazione sopravvissuta (n=216) in base al livello funzionale raggiunto alla dimissione. I soggetti non deambulanti (n=125), presentavo un'età significativamente più avanzata, peggiore livello motorio precedente la frattura, limitato in quasi la metà di questi pazienti, ad una deambulazione possibile solo in ambiente domestico per brevi tratti o solo spostamenti letto-poltrona; peggior livello cognitivo, funzionale, nutrizionale e della forza muscolare, maggiore fragilità. L' 88% dei pazienti che ha manifestato delirium nel post-operatorio, non ha deambulato durante la degenza, di questi nessuno dei soggetti che aveva manifestato delirium ipoattivo. (Tabelle 11 e 12)

**Tabella 11.** Dati anagrafici e tipo di intervento per livello funzionale alla dimissione

	Deambulanti NO (n=125)	Deambulanti SI (n=91)	p
Età media (range anni)	87 $\pm$ 7 (66-103)	82 $\pm$ 8 (65-103)	<0.001
Donne (n,%)	95 (76.0)	68 (74.7)	0.873
Fratture intracapsulari (n,%)	53 (42.4)	41 (45.1)	0.698
Fratture extracapsulari (n,%)	72 (57.6)	50 (54.9)	
Viti cannulate (n,%)	12 (5.6)	7 (7.7)	0.297
Placca DHS (n,%)	3 (2.4)	0 (0.0)	
Chiodo (n,%)	68 (54.4)	47 (51.6)	
Protesi (n,%)	42 (33.6)	37 (40.7)	
Carico pieno o CPP (n,%)	107 (85.6)	84 (92.3)	0.112
Carico procrastinato (n,%)	18 (14.4)	7 (7.7)	



**Tabella 12.** Risultati della valutazione multidimensionale geriatrica per livello funzionale alla dimissione

	Deambulanti NO (n=125)	Deambulanti SI (n=91)	p
CCI media $\pm$ DS (range)	6 $\pm$ 2 (4-12)	5 $\pm$ 2 (0-11)	0.006
ASA media $\pm$ DS (range)	3 $\pm$ 1 (1-4)	2 $\pm$ 1 (1-4)	0.072
BI media $\pm$ DS (range)	68 $\pm$ 25 (0-100)	94 $\pm$ 9 (0-100)	<0.001
IADL media $\pm$ DS (range)	2 $\pm$ 2 (0-8)	6 $\pm$ 2 (0-8)	<0.001
Autonomia (n,%)	37 (29.6)	68 (74.7)	<0.001
Fuori con 1 ausilio (n,%)	17 (13.6)	14 (15.3)	
Fuori con 2 ausili (n,%)	9 (7.2)	4 (4.4)	
Non esce (n,%)	54 (43.2)	5 (5.5)	
Non deambula (n,%)	8 (6.4)	0 (0.0)	
SPSMQ media errori $\pm$ DS (range)	5 $\pm$ 3 (0-11)	2 $\pm$ 2 (0-11)	<0.001
SPSMQ 0-2 errori (n,%)	39 (31.2)	65 (71.4)	<0.001
SPSMQ 3-4 errori (n,%)	32 (25.6)	21 (23.1)	
SPSMQ $\geq$ 5 errori (n,%)	54 (43.2)	5 (5.5)	
MNA 14 item media $\pm$ DS (range)	9 $\pm$ 3 (1-14)	11 $\pm$ 2 (1-14)	<0.001
MNA 0-7 (n,%)	30 (24.0)	6 (6.6)	<0.001
MNA 8-11 (n,%)	68 (54.4)	41 (45.1)	
MNA >12 (n,%)	27 (21.6)	44 (48.4)	
Handgrip media $\pm$ DS (range)	14 $\pm$ 7 (0-38)	20 $\pm$ 8 (8-42)	<0.001
Test bottiglia deficitario (n,%)	88 (70.4)	26 (28.6)	<0.001
Delirium totale (n,%)	80 (64.0)	10 (11.0)	<0.001
Tipi delirium			0.038
Iperattivo (n,%)	35 (28.0)	8 (8.8)	
Ipoattivo (n,%)	32 (25.6)	0 (0.0)	
Misto (n,%)	13 (10.4)	2 (2.2)	
Delirium persistente (n,%)	59 (47.2)	4 (4.4)	<0.001
REFS media $\pm$ DS (range)	8.6 $\pm$ 3.0 (0-15)	5.3 $\pm$ 3.0 (0-12)	<0.001
CFS media $\pm$ DS (range)	5.5 $\pm$ 1.5 (2-8)	3.5 $\pm$ 1.5 (1-7)	<0.001

Allo stato attuale il Barthel Index rappresenta l'indicatore standard utilizzato per predire la prognosi motoria alla dimissione nei soggetti con frattura del femore. Il confronto tra le curve ROC dei principali strumenti di valutazione utilizzati in questa popolazione, conferma il Barthel Index lo strumento con il più alto potere predittivo sul livello funzionale alla dimissione, predicendo la capacità di deambulare nei soggetti con BI  $\geq$  90, con una sensibilità del 72% ed una specificità del 83%. (Tabella 13)

**Tabella 13.** Confronto curve ROC dei principali strumenti di valutazione per livello CAS raggiunto alla dimissione

<b>Strumento di valutazione</b>	<b>AUC</b>	<b>Cut-off</b>	<b>Sensibilità</b>	<b>Specificità</b>
<b>SPSMQ</b>	0.789	2.5	69	72
<b>AD8</b>	0.787	2.5	72	70
<b>CFS</b>	0.834	4.5	79	70
<b>REFS</b>	0.786	6.5	76	71
<b>Barthel Index</b>	0.830	87.5	72	83
<b>IADL conservate</b>	0.823	3.5	76	80
<b>MNA</b>	0.697	10.5	64	64

*Legenda: AUC: area sotto la curva; SPSMQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; AD8: Dementia screening interview; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MNA: Mini Nutritional Assessment*

Ad un'analisi di regressione logistica aggiustata per età, indicazioni post-operatorie di carico, livello di autonomia nella deambulazione prefrattura, sono risultati predittori indipendenti di un peggior outcome funzionale alla dimissione, la presenza di disabilità prefrattura e il delirium post-operatorio. La presenza di un disturbo della deambulazione precedente la frattura ha raggiunto i limiti della significatività statistica (Tabella 14)

I soggetti che sviluppano delirium post-operatorio hanno un rischio 7 volte maggiore di non deambulare alla dimissione, indipendentemente dal livello funzionale (Barthel Index) e motorio (deambulazione) pre-frattura.

**Tabella 14.** Regressione logistica aggiustata per età, indicazioni di carico, livello motorio prefrattura, dei predittori di un peggior livello motorio alla dimissione (non deambulanti)

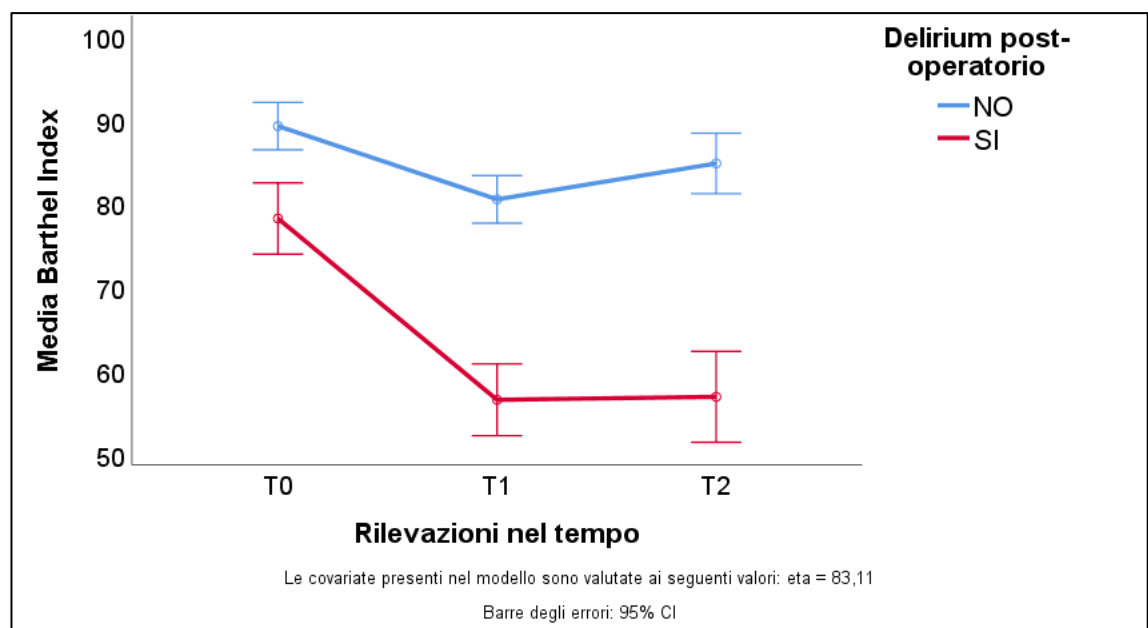
	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Età</b>	1.041	0.982-1.103	0.178
<b>Disturbo della deambulazione preesistente</b>	2.791	0.986-7.899	0.053
<b>Assenza di carico / carico sfiorante alla dimissione</b>	2.269	0.645-7.982	0.202
<b>Barthel Index prefrattura</b>	0.943	0.909-0.978	0.002
<b>Delirium post-operatorio</b>	6.789	2.417-19.072	< 0.001

*Variabili incluse nel modello: età, BI – Barthel Index, Short Portable Mental Status Questionnaire, Clinical Frailty Scale, Mini Nutritional Assessment; Delirium post-operatorio, Assenza di carico alla dimissione, disturbo della deambulazione (non deambulanti o con deambulazione limitata a brevi spostamenti in ambiente domestico), Livello motorio alla dimissione (non deambulanti CAS≤3) (dipendente).*

## Ruolo del delirium nel predire il livello funzionale al follow-up

Ad un anno sono sopravvissute 152 persone, delle quali 49 avevano sviluppato delirium nel post-operatorio. È stata valutata la variabilità del Barthel Index rispetto al livello funzionale precedente la frattura, nei soggetti con e senza delirium post-operatorio, mediante ANOVA a misure ripetute. L'analisi è stata aggiustata per età. (Figura 9)

**Figura 9.** Variabilità del Barthel Index nei soggetti con e senza delirium post-operatorio, ad un anno di follow-up



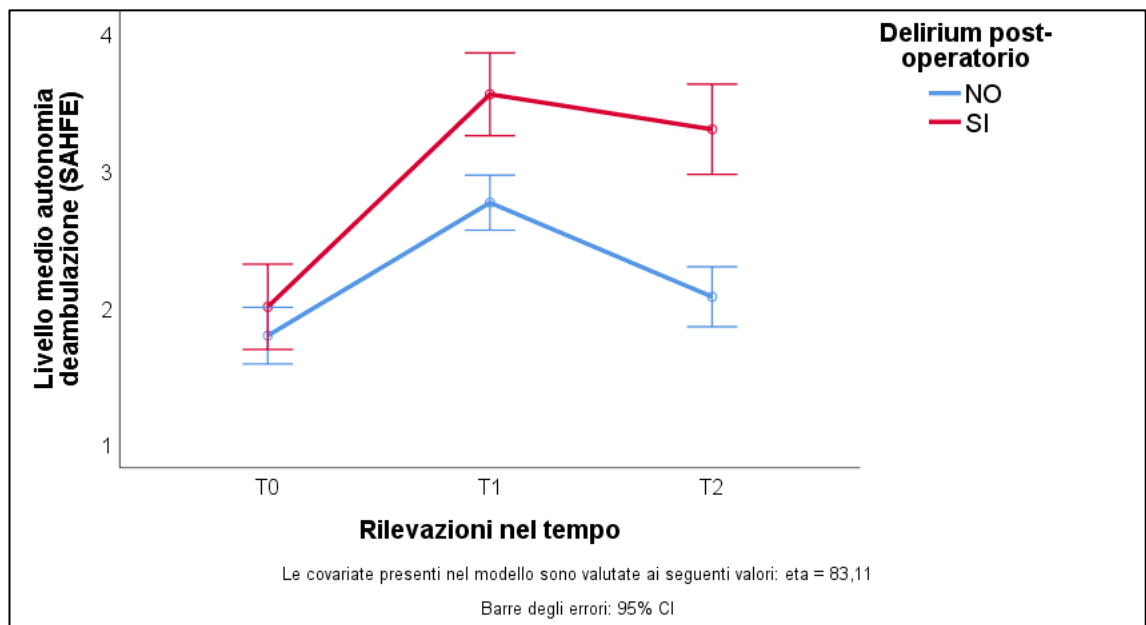
*Legenda: T0: Valori rilevati al momento dell'arruolamento, T1: valori rilevati ad un mese di follow-up, T2: valori rilevati ad un anno di follow-up.*

I pazienti che hanno sviluppato il delirium nel post-operatorio, presentavano al momento dell'arruolamento un livello funzionale mediamente più compromesso, ma soprattutto sviluppavano una significativa disabilità nel breve e lungo termine, rispetto ai soggetti senza delirium ( $p < 0.001$ ). Diversamente i pazienti senza delirium, presentavano a breve termine una modesta riduzione dell'autonomia funzionale, che veniva mediamente recuperata ad un anno dalla frattura. (Figura 9) Ad un'analisi di regressione logistica, aggiustata per età, il delirium e il BI premorbo sono risultati predittori indipendenti di un peggior outcome funzionale ad un mese e ad un anno di follow-up ( $p < 0.001$ ), mentre la CFS non ha raggiunto i limiti della significatività statistica.

## Ruolo del delirium nel predire il recupero della deambulazione al follow-up

Analizzando nella popolazione sopravvissuta ad un anno (n=152), le variazioni dell'autonomia nella deambulazione mediante ANOVA a misure ripetute, risultava al momento dell'arruolamento un buon livello di autonomia (SAHFE 1-2), sia nei soggetti con che senza delirium, ma una maggiore perdita e mancato recupero dell'autonomia nella deambulazione, sia a breve e lungo termine nei soggetti con delirium (SAHFE 3-4). L'analisi è stata aggiustata per età. La differenza tra i due gruppi è risultata significativa ( $p < 0.001$ ). (Figura 10)

**Figura 10.** Livello medio di autonomia nella deambulazione (scala SAHFE) nei soggetti con e senza delirium al follow-up



*Legenda: T0: Valori rilevati al momento dell'arruolamento, T1: valori rilevati ad un mese di follow-up, T2: valori rilevati ad un anno di follow-up. SAHFE: 1 autonomia senza ausili, 2 fuori casa con ausilio, 3 fuori casa con due ausili o deambulatore, 4 deambulazione solo in ambiente domestico, non esce senza aiuto*

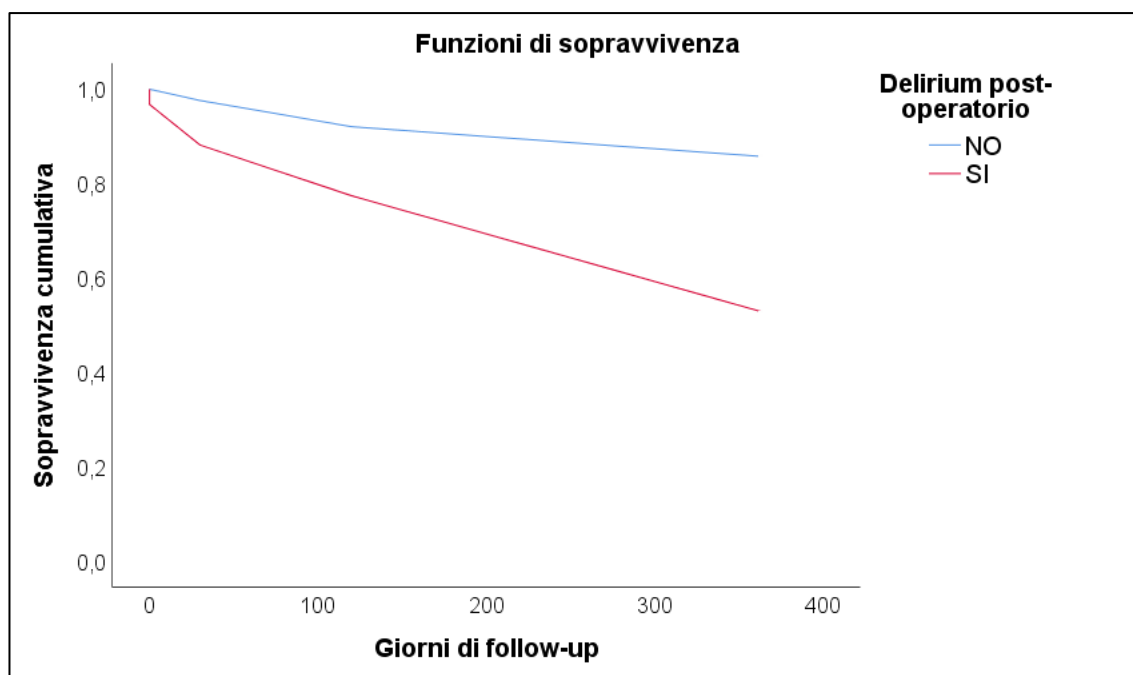
## Ruolo del delirium nel predire la mortalità a breve e lungo termine

Durante la degenza sono decedute 3 persone, pertanto solo 216 (98.6%) persone sono state sottoposte a follow-up completo.

Ad un mese dalla dimissione, sono decedute 11 su 216 persone (5.0%). A 4 mesi sono deceduti 17 su 205 persone (8.3%) e ad un anno sono decedute altre 31 su 188 persone (16.5%). Complessivamente in un anno di follow-up sono decedute 59 persone (27.3%) della popolazione valutata al follow-up.

La figura 11 mostra la Kaplan Meier relativa alla sopravvivenza della popolazione arruolata. La mortalità è risultata significativamente maggiore nei soggetti con delirium post-operatorio rispetto ai soggetti senza delirium ( $p < 0.001$ )

**Figura 11.** Sopravvivenza ad un anno di follow-up nei soggetti con e senza delirium post-operatorio



Tra le cause di morte più frequenti progressivo scadimento delle condizioni generali e complicanze in demenza terminale, tumori maligni metastatici, ischemia/perforazione intestinale, shock settico e alcuni casi di polmonite da COVID.

Sono state confrontate le caratteristiche basali della popolazione deceduta complessivamente durante il follow-up (n=59) rispetto alla popolazione sopravvissuta (n=157). (Tabella 15)

I soggetti deceduti presentavano un'età più avanzata, un livello cognitivo, funzionale, motorio e nutrizionale più compromesso. La popolazione deceduta era mediamente fragile, rispetto ai sopravvissuti, e ha presentato più frequentemente delirium nel post-operatorio. Tra i vari tipi di delirium, quello ipoattivo, si associava a prognosi peggiore. (Tabella 15)

**Tabella 15.** Principali caratteristiche basali della popolazione deceduta al follow-up rispetto ai sopravvissuti

	Deceduti SI (n=59)	Deceduti NO (n=157)	p
Età media (range anni)	90±7 (70-103)	83±7 (65-98)	<0.001
Donne (n,%)	43 (72.9)	120 (76.4)	0.589
Delirium post-operatorio	41 (69.5)	49 (31.2)	<0.001
Tipo iperattivo	12 (29.3)	31 (63.3)	0.001
Tipo ipoattivo	22 (53.7)	9 (18.4)	
Tipo misto	7 (17.1)	9 (18.4)	
Durata delirium > 5 giorni	29 (49.2)	34 (21.7)	<0.001
BI premorboso	59±27 (0-100)	87±17 (0-100)	<0.001
Charlson	6.5±2.1 (4-12)	5.4±1.6 (0-11)	<0.001
SPSMQ	5.2±3.0 (0-11)	2.7±2.7 (0-11)	<0.001
MNA	8.3±2.6 (1-14)	10.6±2.5 (1-14)	<0.001
CFS	6.1±1.2 (2-8)	4.2±1.7 (1-7)	<0.001
REFS	9.7±2.4 (4-15)	6.3±3.3 (0-13)	<0.001
SAHFE	3.4±1.2 (1-5)	1.8±1.3 (1-4)	<0.001

*Legenda: BI: Barthel Index; SPSMQ: Short Portable Mental Status*

*Questionnaire; MNA: Mini Nutritional Assessment; CFS: Clinical Frailty Scale; REFS: Edmonton Frailty Scale; SAHFE New Mobility Score Scottish Audit Hip Fracture*

Ad un'analisi di regressione logistica, è risultato predittore indipendente di mortalità a breve termine (30 giorni) un Charlson Index più alto. Il delirium post-operatorio non è risultato predittore di mortalità a breve termine. (Tabella 16)

**Tabella 16.** Predittori di mortalità ad un mese

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Età</b>	0.900	0.801-1.012	0.078
<b>Charlson</b>	0.614	0.441-0.855	0.004
<b>SPSMQ</b>	1.050	0.738-1.496	0.786
<b>Barthel Index prefrattura</b>	1.030	0.993-1.068	0.786
<b>MNA</b>	1.134	0.818-1.572	0.451
<b>Delirium post-operatorio</b>	0.897	0.128-6.266	0.912

*Variabili incluse nel modello: età, Barthel Index, Short Portable Mental Status Questionnaire, Mini Nutritional Assessment; Delirium post-operatorio*

Sono risultati predittori di mortalità ad un anno, un'età più avanzata, un Charlson Index più alto e un livello funzionale più compromesso. Il delirium post-operatorio non è risultato predittore di mortalità a lungo termine. (Tabella 17)

**Tabella 17.** Predittori di mortalità ad un anno

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Età</b>	1.150	1.076-1.228	<0.001
<b>Charlson</b>	1.312	1.052-1.635	0.016
<b>SPSMQ</b>	0.978	0.816-1.173	0.814
<b>Barthel Index prefrattura</b>	0.967	0.947-0.987	0.001
<b>MNA</b>	0.897	0.755-1.066	0.217
<b>Delirium post-operatorio</b>	1.452	0.541-3.901	0.459

*Variabili incluse nel modello: età, Barthel Index, Short Portable Mental Status Questionnaire, Mini Nutritional Assessment; Delirium post-operatorio*



### 2.1.4 Discussione e conclusioni

Questa ricerca ha analizzato e confrontato per la prima volta, il potere di diversi strumenti della valutazione multidimensionale geriatrica, che indagano la fragilità, la sfera cognitiva e funzionale, lo stato nutrizionale e la forza muscolare, nel predire il delirium post-operatorio. In secondo luogo, ha indagato l'effetto del delirium post-operatorio sui principali outcome di disabilità e mortalità al momento della dimissione e al follow-up.

La prevalenza del delirium post-operatorio, in questa popolazione di pazienti, è stata del 43%. In Letteratura è presente una marcata variabilità nella frequenza di questo disturbo in pazienti ospedalizzati (dal 14% all'80% *Grover S et al. 2012*; 20-50% *Bruce et al., 2007*) dovuta sia a differenti caratteristiche delle popolazioni oggetto di studio, sia a differenti modalità di rilievo del delirium stesso, basato talvolta sui criteri diagnostici del *DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o sulle scale di valutazione *CAM - Confusion Assessment Method* e *4aT*, altre volte sulla descrizione di "comportamenti agitati" e dell'uso di farmaci antipsicotici e benzodiazepine per il trattamento del disturbo. (*Grover S et al. 2012*; *Bruce et al., 2007*; *Tarazona et al, 2016*)

I pazienti con delirium post-operatorio presentavano un'età più avanzata (89 vs 84 anni), ma contrariamente a quanto riportato in Letteratura, non sono state rilevate differenze significative tra i due sessi, probabilmente per l'alta rappresentanza delle donne nel campione analizzato (circa 2/3 della popolazione arruolata). (*Esther S, 2016*)

Ad un'analisi delle caratteristiche basali della popolazione, i soggetti con delirium post-operatorio presentavano un *Charlson Comorbidity Index* più elevato, indice di una maggiore complessità clinica, in accordo con i dati della Letteratura. (*Mossello E et al, 2020*; *Inouye SK et al, 1993*) Al contrario, l'ASA score non mostrava una relazione significativa con il delirium, probabilmente perché lo strumento fornisce una stratificazione del rischio operatorio, basandosi sulla compromissione generale dello stato di salute dell'individuo, piuttosto che sulle singole patologie. Dati discordanti sul ruolo dell'ASA score nel predire il delirium, sono da attribuire anche ad una diversa prevalenza del disturbo nelle popolazioni analizzate. (*Plaza-Carmona M et al, 2020*)

Tutte le scale utilizzate nella valutazione multidimensionale geriatrica, riportavano un peggior livello cognitivo, funzionale, motorio, nutrizionale e della

forza muscolare, nei soggetti con delirium post-operatorio. Tra tutti gli strumenti valutati, il Test di Pfeiffer (SPMSQ) presentava il più alto potere predittivo, con una sensibilità del 90% ed una specificità del 75%, identificando come soggetti a rischio anche quelli con decadimento cognitivo lieve (>2 errori). Similmente, l'AD8 ha mostrato una moderata sensibilità e specificità nell'identificare i soggetti con decadimento cognitivo a rischio di delirium, tuttavia inferiore rispetto a SPMSQ, probabilmente perché rivolto al caregiver invece che al paziente. Precedenti studi in Letteratura, confermano la demenza il principale fattore di rischio per delirium, oltre ad una relazione inversa del delirium come fattore di rischio per lo sviluppo di decadimento cognitivo futuro. (Fong TG, 2015). Tuttavia solo il 28% della popolazione presentava un quadro di demenza conclamato, mentre un altro 25% era affetto da decadimento cognitivo lieve, che difficilmente viene rilevato durante la raccolta anamnestica se non specificatamente indagato. Nella popolazione presa in esame, la prevalenza del delirium post-operatorio nei pazienti con decadimento lieve è stata del 49% rispetto al 90% dei soggetti con demenza. Gli studi che hanno indagato specificamente la relazione tra delirium post-operatorio e decadimento cognitivo lieve sono al momento pochi e condotti su popolazioni sottoposte a chirurgia non ortopedica. (Veliz-Reissmüller G et al, 2007; Oldham MA et al, 2015)

Il secondo strumento con il più alto potere predittivo del delirium post-operatorio, è la *Clinical Frailty Scale*, che mostrava una sensibilità del 77% ed una specificità del 86% in presenza di fragilità lieve (CFS>4). Sulla base di questo strumento, sono stati definiti fragili il 59% del campione. Questo dato è in linea con quanto riportato in una recente review, dove la prevalenza della fragilità negli anziani sottoposti a chirurgia maggiore è del 30-50%, ma può superare il 50% in una popolazione ultraottantacinquenne, come quella del campione analizzato. (McIsaac DI et al, 2020) La CFS ha mostrato il valore più alto dell'area sotto la curva ROC, rispetto alle altre scale di valutazione della fragilità (REFS e FRAIL), sebbene alcune evidenze suggeriscano un'accuratezza simile dei diversi strumenti, e risulta essere anche quella più facile da applicare durante una valutazione preoperatoria. (McIsaac DI et al, 2020) Il potere predittivo della CFS è risultato superiore anche a quello della valutazione funzionale ottenuta con il *Barthel Index* o conteggiando le attività strumentali perse della vita quotidiana. La CFS può essere considerata a tutti gli effetti un'estensione della valutazione

dello stato funzionale del paziente, in base alla quale distinguere i vari livelli di fragilità fino alla disabilità conclamata. Il 26% dei soggetti con fragilità lieve-moderata e l'81% di quelli con fragilità grave (completamente dipendenti nelle attività di base) hanno sviluppato il delirium post-operatorio. Alcuni recenti studi hanno dimostrato come la fragilità rappresenti un forte fattore di rischio per lo sviluppo di delirium post-operatorio, nei soggetti sottoposti a chirurgia maggiore non ortopedica o elettiva, tuttavia non esistono evidenze nel paziente con frattura del femore. (*Brown CH et al, 2016; Watt J et al, 2018*)

In questa ricerca, ad un'analisi multivariata aggiusta per età, i due strumenti SPMSQ e CFS, sono risultati predittori indipendenti del delirium post-operatorio, entrambi con un OR di 1.87. Ovvero, per ogni aumento di un punto di SPMSQ o della CFS, raddoppia il rischio di sviluppare il delirium post-operatorio. Le due scale possono essere utilizzate indipendentemente per stimare il rischio del delirium, oppure in associazione, in caso di disponibilità di risorse. In quest'ultimo caso, un SPMSQ>2 e una CFS>4 identifica i soggetti a rischio post-operatorio con una specificità dell'87% e una sensibilità dell'87%.

Gli strumenti per la valutazione dello stato nutrizionale e della forza muscolare, hanno mostrato un potere predittivo inferiore rispetto alla valutazione della fragilità, nel predire il delirium post-operatorio. Infatti, la perdita di peso, la faticabilità e le abilità nella deambulazione, sono parte integrante della valutazione della fragilità, variamente considerate nei diversi strumenti, a cui si associano la policomorbidità, la polifarmacoterapia, l'autonomia funzionale e il livello psico-sociale.

Pertanto la valutazione cognitiva e della fragilità rappresentano i più importanti predittori anamnestici del delirium post-operatorio, nel paziente sottoposto a chirurgia per frattura del femore. Questi strumenti sono particolarmente utili, nella valutazione dei soggetti anziani, che si presentano come apparentemente autonomi e con cognitivo integro ad una valutazione iniziale. La prevenzione del delirium in questi soggetti, attraverso l'attuazione di strategie multidisciplinari, riduce il rischio di sviluppare complicanze, quali il deterioramento cognitivo e la disabilità, ampiamente descritte in Letteratura. (*Soong Joon Lee et al, 2020; Givens JL et al, 2008; Krogseth M et al, 2014*)

Come obiettivo secondario, nella popolazione arruolata, sono state analizzate le

conseguenze del delirium post-operatorio sul livello funzionale raggiunto al momento della dimissione e al follow-up.

Circa il 40% dei soggetti era in grado di deambulare al momento della dimissione. Questi pazienti erano più spesso giovani e autonomi sul piano funzionale (Barthel Index >90), deambulavano autonomamente senza ausili prima della frattura del femore, erano meno frequentemente fragili ai tre screening tool utilizzati, presentavano una maggiore forza muscolare e più frequentemente un normale stato nutrizionale. Solo il 10% di questi soggetti aveva presentato delirium nel post-operatorio e nella metà dei casi di breve durata (risoltosi entro la 5 giornata post-operatoria). I pazienti non deambulanti viceversa presentavano uno stato più compromesso a tutti i test di valutazione e il 64% di questi aveva sviluppato un delirium nel post-operatorio, nella maggior parte dei casi persistente oltre la quarta giornata post-operatoria. Confrontando gli strumenti della valutazione multidimensionale geriatrica, il livello funzionale espresso dal Barthel Index, si è confermato il più forte predittore di un peggiore outcome alla dimissione. Tuttavia in un modello di analisi multivariata, confrontando gli strumenti utilizzati nella valutazione multidimensionale geriatrica (cognitivo, funzionale, nutrizionale e della fragilità) con il delirium post-operatorio, il Barthel Index premorbo e il delirium sono risultati predittori indipendenti di un peggiore outcome funzionale alla dimissione, mentre la fragilità valutata con la Clinical Frailty Scale, non ha raggiunto la significatività statistica rispetto al BI e al delirium post-operatorio. In particolare lo sviluppo del delirium si associava ad un rischio 6 volte maggiore di non deambulare alla dimissione. Al follow-up il BI e il delirium post-operatorio sono risultati predittori di un peggior recupero dell'autonomia funzionale, mentre la CFS, in confronto, non ha raggiunto la significatività statistica nel breve e lungo termine. Questo suggerisce il delirium post-operatorio come generatore di fragilità, la cui prevenzione riveste un ruolo fondamentale nel prevenire lo sviluppo di disabilità a breve e lungo termine. Questa ricerca ha analizzato per la prima volta la relazione tra delirium e fragilità, nel predire il livello funzionale alla dimissione e al follow-up. In Letteratura alcuni studi hanno analizzato separatamente l'impatto del delirium e della fragilità, confermando per entrambi un ruolo predittivo sullo sviluppo di disabilità dopo la frattura del femore, mentre non esistono dati sulla relazione tra queste due condizioni nel predire gli outcome funzionali. (*Givens JL et al, 2008*)

I pazienti con delirium post-operatorio presentavano una mortalità maggiore a breve e lungo termine, tuttavia ad un'analisi multivariata il delirium non è risultato predittore indipendente di mortalità, probabilmente in quanto espressione di una maggior vulnerabilità biologica e di instabilità clinica. Infatti sono risultati predittori di mortalità a breve e lungo termine un Charlson Index più elevato, il Barthel Index e l'età avanzata. Questo risultato è in linea con quanto riportato nello studio di *Gottschalk et al (2015)*. Altri studi, condotti su piccole casistiche, hanno dimostrato il delirium post-operatorio come predittore indipendente di mortalità solo nell'oldest old (>90 anni) rispetto ai pz più giovani (*Mazzola et al 2015*) o quando associato a demenza (*Lee et al 2016, Julieb V et al 2010*).

In conclusione questo studio ha confrontato per la prima volta le scale di valutazione utilizzate nella valutazione multidimensionale geriatrica, al fine di selezionare gli strumenti con il più alto potere nel predire il delirium post-operatorio. La valutazione dello stato cognitivo, mediante il Test di Pfeiffer, e della fragilità, mediante la Clinical Frailty Scale, sono risultati in questo elaborato, i più forti predittori anamnestici di delirium post-operatorio, e pertanto la loro applicazione è consigliata nella valutazione del paziente anziano con frattura da fragilità, già all'ammissione in reparto. Nella popolazione analizzata, il delirium non è risultato un predittore indipendente di mortalità probabilmente in quanto espressione di una maggior vulnerabilità biologica e di instabilità clinica. Questo studio ha invece fornito nuove prove sull'importanza del delirium come fattore prognostico indipendente di disabilità a lungo termine nei pazienti operati per frattura di femore prossimale. Il delirium si conferma pertanto un generatore di disabilità indipendente dalle condizioni cliniche associate e anche dallo stato funzionale premorbo. Questo sottolinea l'importanza della prevenzione del delirium attraverso un approccio multidisciplinare, la rilevazione sistematica e il trattamento dei fattori di rischio, anche in soggetti già disabili o con decadimento cognitivo. Gli interventi per la rilevazione precoce potrebbero ridurre la severità e la durata del delirium durante la degenza e modificare potenzialmente il declino funzionale di questi pazienti, con conseguenze non solo assistenziali, ma anche con prospettive riabilitative e una potenziale riduzione dei costi sanitari.

## **2.2 IL DELIRIUM E LA FUNZIONE RENALE NEL PAZIENTE RICOVERATO IN ORTOGERIATRIA**

Parallelamente all'arruolamento dei pazienti con frattura di femore è stato valutato l'impatto prognostico della funzione renale nel paziente ricoverato in Ortogeriatría per trauma. Di seguito viene riportata l'analisi condotta al fine di valutare la relazione tra la funzione renale e il delirium.

### **2.2.1 Premessa e scopo**

La funzione renale è determinante nell'inquadramento clinico del paziente anziano. Nell'anziano il singolo valore della creatinina può non essere in grado di indicare la reale funzionalità renale, soprattutto a causa della riduzione della massa muscolare. Nella valutazione della funzione renale del paziente anziano il filtrato glomerulare è il parametro essenziale per il suo ruolo nella stratificazione del rischio (generale, preoperatorio, ecc), nell'approccio diagnostico (come per l'utilizzo di indagini diagnostiche con mezzi di contrasto), nelle strategie terapeutiche (tipologia e dosaggio dei farmaci) e nella prognosi. Se la misura diretta del filtrato glomerulare è raramente indicata in pratica clinica, sempre più importanza rivestono le ormai numerose equazioni che permettono di stimarlo in base a limitati valori demografici e laboratoristici. Alle equazioni di stima del filtrato glomerulare più conosciute e raccomandate dalle linee guida internazionali, non validate nella popolazione anziana, si aggiungono due nuove equazioni formulate per questa specifica fascia di popolazione. Negli ultimi anni è stato dimostrato un possibile ruolo della cistatina C nella stima del filtrato glomerulare dell'anziano, essendo essa indipendente dalla massa muscolare del soggetto. Oltre alle normali difficoltà incontrate nella popolazione generale, l'anziano ricoverato in Ortogeriatría per esiti di frattura presenta alcune peculiarità, caratterizzate da una maggiore incidenza di sarcopenia – determinante per i valori della creatininemia - l'età spesso molto avanzata e le frequenti comorbidità.

Scopo di questo studio era di valutare nell'anziano ricoverato in Ortogeriatría per esiti di caduta traumatica, la funzione renale sulla base di creatinina, cistatina e

delle formule per la stima del filtrato glomerulare (FG), e di analizzare l'associazione tra funzione renale e delirium in questo setting.

### **2.2.2 Soggetti e metodi**

Sono stati selezionati in modo retrospettivo 571 pazienti, con età superiore a 65 anni, consecutivamente afferiti per esiti fratturativi da caduta, presso la SOD Traumatologia ed Ortopedia della Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, dal 1° gennaio 2012 al 31 Maggio 2014. Durante questo periodo, il dosaggio della creatinina e della cistatina C veniva eseguito routinariamente al momento del ricovero. Sono stati inclusi solo pazienti che al momento del ricovero presentavano entrambi i valori della creatinina e della cistatina C e che necessitavano di un trattamento chirurgico. I dati sono stati ricavati accedendo alle cartelle cliniche del programma Aziendale *Archimed*.

Di ogni paziente sono stati raccolti in modo anonimo i principali dati anamnestici, con particolare riferimento alla presenza di patologie quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, vasculopatia periferica, patologie cerebrovascolari, fibrillazione atriale, BPCO, insufficienza renale, neoplasie. Tali patologie sono state rilevate oltre che a livello anamnestico anche attraverso indagini di laboratorio e metodiche strumentali. Per ciascun paziente si è calcolato il numero totale di malattie.

Sono stati definiti:

- ipertesi: i pazienti con ipertensione già diagnosticata o che assumessero farmaci anti-ipertensivi
- diabetici: i pazienti con diagnosi di diabete mellito di tipo I e di tipo II in trattamento dietetico-comportamentale o in terapia medica
- affetti da demenza: i pazienti con diagnosi di demenza (malattia di Alzheimer, demenza vascolare, forme miste vascolo-degenerative ecc..), o con diagnosi eziologica in via di definizione, seguiti da ambulatori geriatrici, e più in generale pazienti che presentassero compromissione di almeno due domini cognitivi da almeno sei mesi tale da limitarne autonomia e funzioni nella vita quotidiana

- con scompenso cardiaco: pazienti con diagnosi nota, in terapia farmacologica, e pazienti con nuova diagnosi sulla base dell'esame ecocardiografico eseguito in reparto
- con cardiopatia ischemica: pazienti con diagnosi nota di cardiopatia ischemica, con angina in terapia con antianginosi.
- Vasculopatici: pazienti con placche aterosclerotiche a livello carotideo, delle arterie degli arti inferiori, delle arterie renali ecc..anche asintomatici, con rilievo ecografico già effettuato o ottenuto durante il ricovero
- patologia cerebrovascolare: si sono considerati affetti da patologia cerebrovascolare pazienti con pregresso ictus, attacco ischemico transitorio, con encefalopatia di origine vascolare multi-infartuale, con aneurisma cerebrale
- fibrillazione atriale: pazienti con diagnosi nota, in terapia con anticoagulanti orali o con farmaci anti-aritmici, oppure che hanno ricevuto la diagnosi durante la visita cardiologica sulla base del tracciato elettrocardiografico e dell'esame ecocardiografico eseguiti durante la degenza
- BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva): pazienti con bronchite cronica ostruttiva, enfisema polmonare, asma ostruttivo in anamnesi, enfisema rilevato alla radiografia del torace associato a reperti clinici di ostruzione al flusso aereo
- insufficienza renale: insufficienza renale acuta o cronica riferita in anamnesi o rilevata in reparto sulla base di valori di creatininemia persistentemente elevati durante il ricovero
- neoplasie: neoplasie maligne all' anamnesi patologica prossima o remota.

È stato definito il numero totale di malattie considerando le patologie presentate dal paziente all'ingresso. Non è stato tenuto conto delle fratture a meno che non avessero comportato un intervento chirurgico con applicazione di materiale protesico o esiti invalidanti per il paziente (come ad esempio gli esiti di fratture vertebrali); più interventi di applicazione/sostituzione di protesi ortopediche sono comunque stati contati come unica malattia. Gli interventi chirurgici per patologie non neoplastiche sono stati considerati solo se effettuati a una distanza non superiore ad un anno.

Di tutti i pazienti sono stati raccolti i dati relativi agli esami ematochimici prelevati entro 24 ore dall'ammissione al pronto soccorso del centro, comprensivi di



proteine totali, creatinina e cistatina C. I prelievi venivano inviati ed analizzati presso la SOD Laboratorio generale – Chimica Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi. Per il dosaggio della creatinina è stato utilizzato il metodo enzimatico basato sulla reazione di Fossati-Prencipe (Fossati P. et al. 1983), mentre per il dosaggio della cistatina C è stata utilizzata la determinazione quantitativa nel siero e nel plasma eparinato, mediante immunonefelometria su strumentazione Beckman Coulter Immane 800.

Per ogni paziente è stato stimato il filtrato glomerulare attraverso 6 differenti formule. Di queste, tre formule non includevano la cistatina C: *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Levey AS et al, 1999), *Chronic Kidney Disease Epidemiology* basato sulla creatinina sierica (CKD-EPlcr) (Levey AS et al, 2009), e il *Berlin Initiative Study 1* (BIS-1) (Schaeffner ES et al, 2012); mentre altre tre formule includevano la cistatina C: *Chronic Kidney Disease Epidemiology* basato sulla cistatina C da sola (CKD-EPlcys) e in associazione con la creatinina (CKDEPlcr-cys) (Inker LA et al, 2012) e il *Berlin Initiative Study 2* (BIS-2) (Schaeffner ES et al, 2012) di seguito riportate:

- FG CKD-EPI cistatina in mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> = 133 x (cistatina/0,8)<sup>a</sup> x 0,996<sup>età</sup>; dove a è uguale a -0,499 se la cistatina è ≤ 0,8 mg/dL oppure -1,328 se la cistatina è > di 0,8 mg/dL; in aggiunta, l'equazione prevede una moltiplicazione del risultato ottenuto per 0,932 quando è usata nella donna.
- FG CKD-EPI creatinina-cistatina in mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> (razza bianca) =

Sesso	Creatinina	Cistatina C	FG mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
F	≤ 0,7 mg/dL	≤ 0,8 mg/L	130 x (creatinina / 0,7) <sup>-0,248</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,375</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
		> 0,8 mg/L	130 x (creatinina / 0,7) <sup>-0,248</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,711</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
F	> 0,7 mg/dL	≤ 0,8 mg/L	130 x (creatinina / 0,7) <sup>-0,601</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,375</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
		> 0,8 mg/L	130 x (creatinina / 0,7) <sup>-0,601</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,711</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
M	≤ 0,9 mg/dL	≤ 0,8 mg/L	135 x (creatinina / 0,9) <sup>-0,207</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,375</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
		> 0,8 mg/L	135 x (creatinina / 0,9) <sup>-0,207</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,711</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
M	> 0,9 mg/dL	≤ 0,8 mg/L	135 x (creatinina / 0,9) <sup>-0,601</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,375</sup> x 0,995 <sup>età</sup>
		> 0,8 mg/L	135 x (creatinina / 0,9) <sup>-0,601</sup> x (cistatina / 0,8) <sup>-0,711</sup> x 0,995 <sup>età</sup>

- FG BIS 2 in mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> = 767 x cistatina C<sup>-0,61</sup> x creatinina<sup>-0,40</sup> x età<sup>-0,57</sup>; in aggiunta, l'equazione prevede una moltiplicazione del risultato ottenuto per 0,87 quando è usata nella donna.

Il grado di compromissione della funzione renale è stato definito in accordo alla classificazione KDIGO per ciascuna formula: FG 60+ (funzione normale), FG 30–59 (insufficienza moderata) e FG <30 (insufficienza severa).

Sono stati inoltre raccolti i dati relativi allo stato funzionale del paziente, acquisiti dal personale infermieristico all'ammissione in reparto, tramite l'applicazione delle scale *ReTos* (*Regione Toscana*) - che indaga il rischio di caduta; *Brass* (*Blaylock Risk Assessment Screening*) – che esprime il rischio di dimissione difficile; *Braden* (*Braden e Bergstrom 1987*) - relativa al il rischio di sviluppare ulcere da pressione.

La *ReTos* riunisce i fattori di rischio predittivi dell'evento cadute che erano stati solo parzialmente considerati dalle precedenti scale relative a questa problematica (Morse, Conley, Stratify); vengono raccolte osservazioni sulle condizioni di salute del paziente (quattro item) e rilevazioni sulla documentazione clinica dello stesso (due item). Sono così tenuti in considerazione: anamnesi delle cadute; patologie in corso, alterazione di vista e udito, incontinenza, mobilità, andatura, attività quotidiane, stato mentale, terapia farmacologica e terapia endovenosa. Ad ogni item è attribuito un punteggio (non tutti gli item valgono allo stesso modo) e dalla somma ottenuta si colloca il paziente in una categoria di rischio: basso da 1 a 4, medio da 5 a 13, alto da 14 a 21.

La scala di Brass identifica i pazienti a rischio che richiedono una pianificazione della dimissione o una continuità di cure eventualmente in strutture riabilitative o in istituzioni. Valuta dieci aree, e per ciascuna viene attribuita un punteggio: età, condizioni di vita e supporto sociale, stato funzionale, stato cognitivo, modello comportamentale, mobilità, deficit sensoriali, numero di ricoveri pregressi/accessi al pronto soccorso, numero di problemi clinici attivi e numero di farmaci assunti. Dalla somma dei vari punteggi si hanno tre classi di rischio: 0-10 basso rischio di problemi dopo la dimissione, 11-19 medio rischio, richiesta una dimissione pianificata, ≥20 alto rischio, richiesta una continuità di cure, c'è il rischio di istituzionalizzazione.

La scala di Braden indaga il rischio di sviluppare ulcere da pressione in base alla valutazione di sei parametri, che sono: percezione sensoriale, umidità cutanea, attività, mobilità, nutrizione, frizione e scivolamento. Per ciascuno di questi sono possibili tre o quattro variabili, ognuna corrispondente a un diverso punteggio e,

sommando i vari punteggi, si ottiene uno score totale: il valore massimo è 23, la soglia di rischio è 16 e diviene elevato quando  $\leq 12$ .

All'ingresso dei pazienti in reparto è stata eseguita anche una valutazione del loro stato nutrizionale attraverso il calcolo dell'indice di massa corporea (in  $\text{Kg/m}^2$ ), la scala MUST, uno strumento di screening della malnutrizione, e la misurazione delle proteine plasmatiche totali.

Il MUST indaga il rischio di malnutrizione negli adulti e si basa su tre fattori, uno di essi è il BMI, gli altri due sono il calo ponderale e l'effetto di malattie acute sull'apporto nutrizionale; a ciascuno di questi tre fattori è attribuito un punteggio e sommando i punteggi si valuta il rischio: basso se il punteggio è = 0, medio se =1, alto se  $\geq 2$ .

Inoltre sono stati raccolti dati relativi alla durata totale della degenza, della terapia antibiotica e l'insorgenza di eventuali complicanze, quali la necessità di monitoraggio post-operatorio in rianimazione o in terapia sub-intensiva, di nutrizione artificiale enterale o parenterale, di integratori proteici, di trasfusioni, lo sviluppo di delirium, di ulcere da pressione, di broncopolmonite, e di altro episodio infettivo pre- o post-operatorio valutato sulla necessità o meno di effettuare antibioticoterapia per più di tre giorni.

Il delirium è stato definito ricercando nella cartella clinica note mediche o infermieristiche, in cui il comportamento del paziente veniva definito con termini quali "confuso/confusione", "disorientato", "delirium", "agitato/agitazione", "non collaborante" e "sopore". Sono stati inoltre presi in considerazione l'eventuale somministrazione di terapia farmacologica (aloperidolo, antipsicotici di nuova generazione, benzodiazepine) per il trattamento di comportamenti agitati e il ricorso a mezzi di contenzione fisica.

## **Analisi statistica**

Per le variabili con distribuzione continua sono state calcolate le medie con la deviazione standard relativa: il confronto tra le medie osservate è stato effettuato mediante il t-test di Student. Le differenze fra variabili non continue, espresse come percentuali, sono state confrontate mediante il test chi-quadro. L'analisi delle variabili all'interno di gruppi è stata eseguita con l'analisi della varianza e calcolo post-hoc del test di Fisher. Le differenze riscontrate nei vari sottogruppi sono state considerate significative statisticamente quando il valore calcolato della p risultava inferiore al 5% ( $p < 0.05$ ). La relazione tra il filtrato glomerulare e il delirium è stata valutata con le curve ROC. Un'analisi multivariata di regressione logistica con "backward deletion", aggiustata per età e sesso, è stata utilizzata per identificare i predittori indipendenti del delirium, tra le variabili che avevano mostrato un'associazione significativa all'analisi univariata. L'associazione tra delirium e funzione renale è stata testata valutando il filtrato glomerulare stimato con le formule non basate sulla cistatina (MDRD, CKD-EPI<sub>cr</sub>, BIS1) e quelle basate sulla cistatina (CKD-EPI<sub>cys</sub>, CKD-EPI<sub>cr</sub><sub>cys</sub>, BIS 2), in sei differenti modelli. L'odds ratio (OR) era assunto con un intervallo di confidenza del 95% (CI). Poiché il delirium è strettamente associato all'età, è stata eseguita un'analisi separata per sottogruppi di età 65–74 ("young old"), 75–84, e 85+ ("oldest old"), al fine di identificare differenti associazioni tra la funzione renale e il delirium nei differenti gruppi di età. L'analisi è stata eseguita con SPSS version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 2.2.3 Risultati

La popolazione (n=571) presentava un'età media di 83±8 anni (range età 65-103 anni), ed era costituita in prevalenza donne (77%). Era affetta da numerose comorbidità, soprattutto cardiovascolari, come riportato nella Tabella 18. Una storia di demenza, principale fattore di rischio per delirium nel paziente chirurgico, era presente in circa il 20% della popolazione. In circa 8% dei soggetti era nota una storia di insufficienza renale.

**Tabella 18.** Caratteristiche generali nella popolazione totale

	<b>Totale (n=571)</b>
Età (n±ds)	82.7±8.2
Donne (n, %)	438 (76.7)
Numero medio comorbidità (n±ds)	3.7±2.1
Ipertensione arteriosa (n, %)	397 (69.5)
Diabete mellito (n, %)	99 (17.3)
Cardiopatía ischemica (n, %)	70 (12.6)
Scompenso cardiaco (n, %)	64 (11.2)
Fibrillazione atriale (n, %)	93 (16.3)
Patologie cerebrovascolari (n, %)	87 (15.2)
Vasculopatia (n, %)	94 (16.4)
Decadimento cognitivo (n, %)	112 (19.6)
BPCO (n, %)	46 (8.1)
Insufficienza renale (n, %)	49 (8.6)
Neoplasie (n, %)	116 (20.3)

BPCO: broncopneumopatia cronico ostruttiva

Nella Tabella 19 sono riportati i dati raccolti all' ingresso relativi alla valutazione funzionale e nutrizionale dei pazienti. Sulla base delle scale utilizzate, questa popolazione presentava un basso rischio di cadute (scala ReTos), un rischio di dimissione difficile medio-basso (scala di Brass), e un rischio di sviluppare ulcere da pressione moderato (scala di Braden). La valutazione dello stato nutrizionale ha mostrato come i pazienti risultassero normopeso e non fossero a rischio di malnutrizione sulla base del BMI e del MUST. Si osservava inoltre che valori di proteine plasmatiche ai limiti inferiori della norma.

**Tabella 19.** Valutazione funzionale eseguita nella popolazione totale

	<b>Totale (n=571)</b>
Scala ReTos (n±ds)	3.7 ± 2.1
Scala di Brass (n±ds)	10.1 ± 3.6
Scala di Braden (n±ds)	14.3 ± 3.2
Proteine totali g/dL (n±ds)	6.3 ± 0.7
BMI (n±ds)	24.0 ± 4.3
Must (n±ds)	0.2 ± 0.6

Brass: Blaylock Risk Assessment Screening; BMI: indice di massa corporea (m/kg<sup>2</sup>); Must: Malnutrition Universal Screening Tool (Strumento di screening universale della malnutrizione)

Il 74% della popolazione selezionata, era afferita per frattura del femore, mentre le altre fratture di interesse chirurgico più frequenti erano a carico di omero e tibia. (Tabella 20)

**Tabella 20** Tipi di fratture nella popolazione generale

<b>Fratture</b>	<b>Totale (n=571)</b>
Femore (n, %)	426 (74.6)
Petrocanterica (n, %)	210 (36.8)
Collo (n, %)	195 (34.2)
Diafisi (n, %)	11 (1.9)
Altre (n, %)	10 (1.7)
Tibia (n, %)	45 (7.9)
Omero (n, %)	51 (9)
Bacino (n, %)	5 (0.9)
Rotula (n, %)	12 (2.1)
Gomito(n, %)	13 (2.20)
Polso (n, %)	14 (2.4)
Altro (n, %)	5 (0.9)

Le complicanze che si sono rilevate durante il ricovero o durante l'ammissione al reparto comprendevano quelle elencate nella Tabella 21. Le più frequenti sono state: la necessità di una terapia antibiotica per più di tre giorni, cioè per un periodo maggiore rispetto a quello previsto per la normale profilassi antibiotica, la necessità di trasfusioni e il delirium.

**Tabella 21.** Complicanze rilevate al momento dell'ammissione in reparto o durante il ricovero ospedaliero

	<b>Totale (n=571)</b>
Durata media degenza (n $\pm$ ds)	14.6 $\pm$ 5.3
Durata degenza $\geq$ 15 gg (n, %)	220 (38.5)
Broncopolmonite (n, %)	25 (4.4)
Terapia antibiotica >3 giorni	291 (51.0)
Durata media terapia antibiotica	5.0 $\pm$ 3.8
Necessità monitoraggio post-operatorio (n, %)	93 (16.3)
Integratori proteici (n, %)	52 (9.1)
Supporto nutrizionale: net o npt (n, %)	15 (2.6)
Delirium (n, %)	192 (33.6)
Ulcere da pressione (n, %)	107 (18.7)
Trasfusioni (n, %)	234 (41.0)
Numero medio trasfusioni (n $\pm$ ds)	2.4 $\pm$ 1.4

Net: nutrizione enterale totale ; npt nutrizione parenterale totale.

Durante la degenza sono decedute 8 persone (1.4%). Il 45% è stato dimesso a domicilio, mentre il 52% ha proseguito la riabilitazione in una struttura. Il 2% dei soggetti è stato trasferito in un altro reparto ospedaliero per la prosecuzione delle cure.



Nella tabella 22 è riportato il filtrato glomerulare calcolato con le 6 diverse equazioni. All'ammissione in reparto il valore medio della creatinina sierica era di 0.93 (SD 0.53) mg/dL e quello della cistatina C di 1.48 (SD 0.61) mg/L. Il filtrato stimato con le formule che non utilizzavano la cistatina C, era mediamente più alto rispetto alle formule con cistatina C. (Figura 6a)

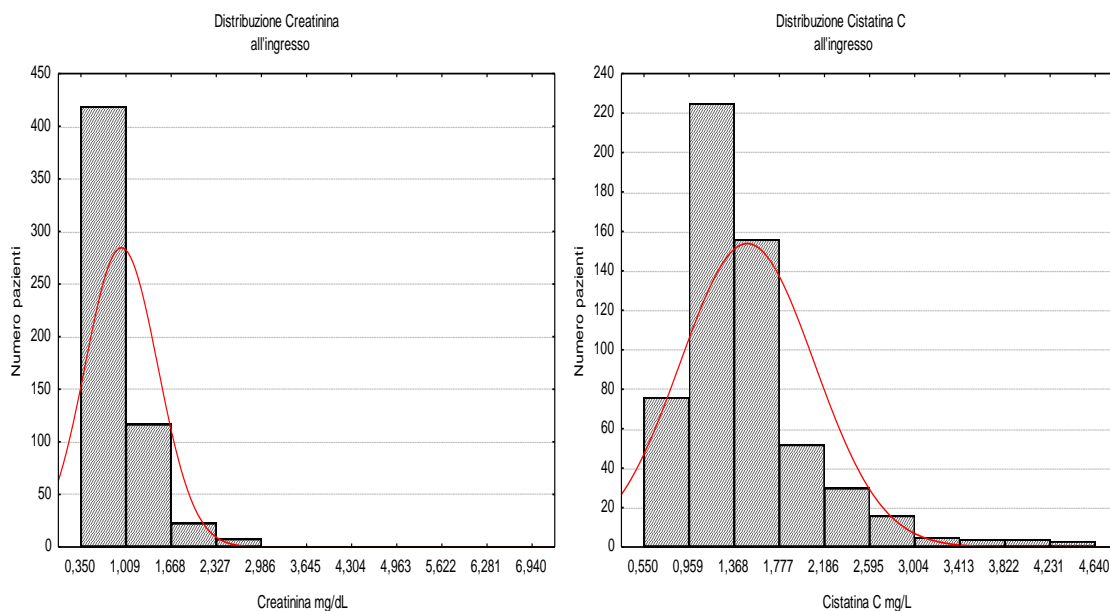
**Tabella 22** Parametri di funzionalità renale all'ingresso.

Indici di funzione renale	Totale (n=571)
Creatinina mg/dL (n±ds)	0.93±0.53
Cistatina C mg/L (n±ds)	1.48±0.61
MDRD (n±ds)	73.0±26.7
CKD-EPI cr (n±ds)	68.0±20.9
CKD-EPI cys (n±ds)	48.0±20.1
CKD-EPI cr-cys (n±ds)	57.0±20.3
BIS.1 (n±ds)	59.0±18.8
BIS 2 (n±ds)	52.0±16.8

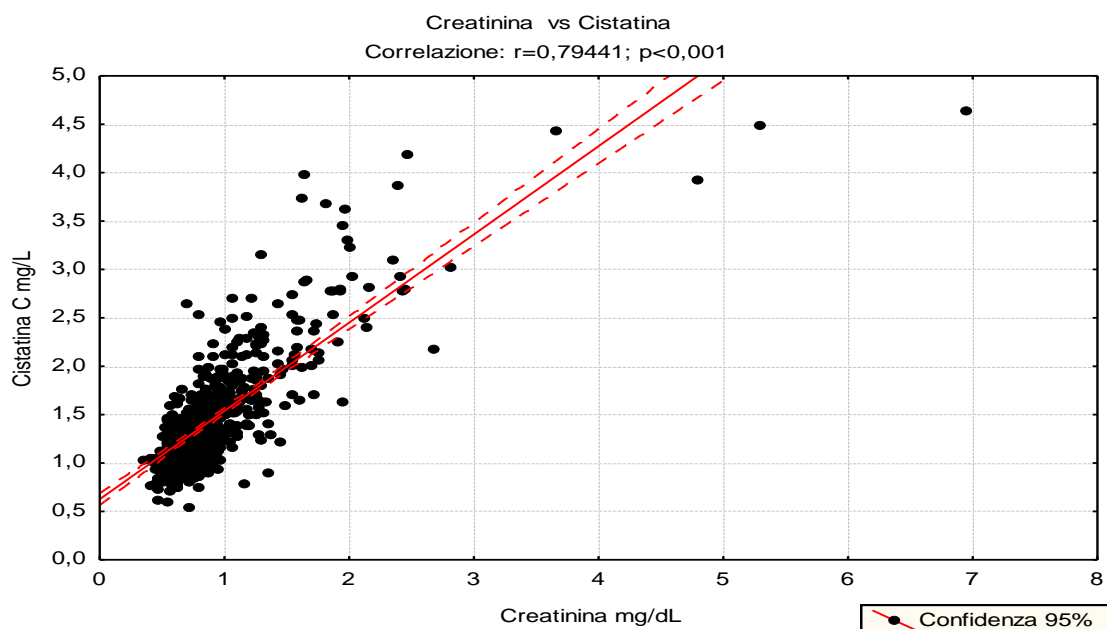
MDRD: Modification in Diet Renal Disease (mL/min/1.73m<sup>2</sup>); CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (mL/min/1.73m<sup>2</sup>); Cr equazione che utilizza la creatinina, Cys equazione che utilizza la cistatina C, CrCys equazione che utilizza creatinina e cistatina C; BIS 1 e 2: Berlin Initiative Study (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

La figura 12 mostra la distribuzione dei valori di creatinina e cistatina C nella popolazione generale all'ingresso. Nonostante la diversa distribuzione, la correlazione tra i valori di creatinina e cistatina C era complessivamente > 0.7. (figura 13). La figura 14 riporta la distribuzione del FG con le 6 diverse equazioni.

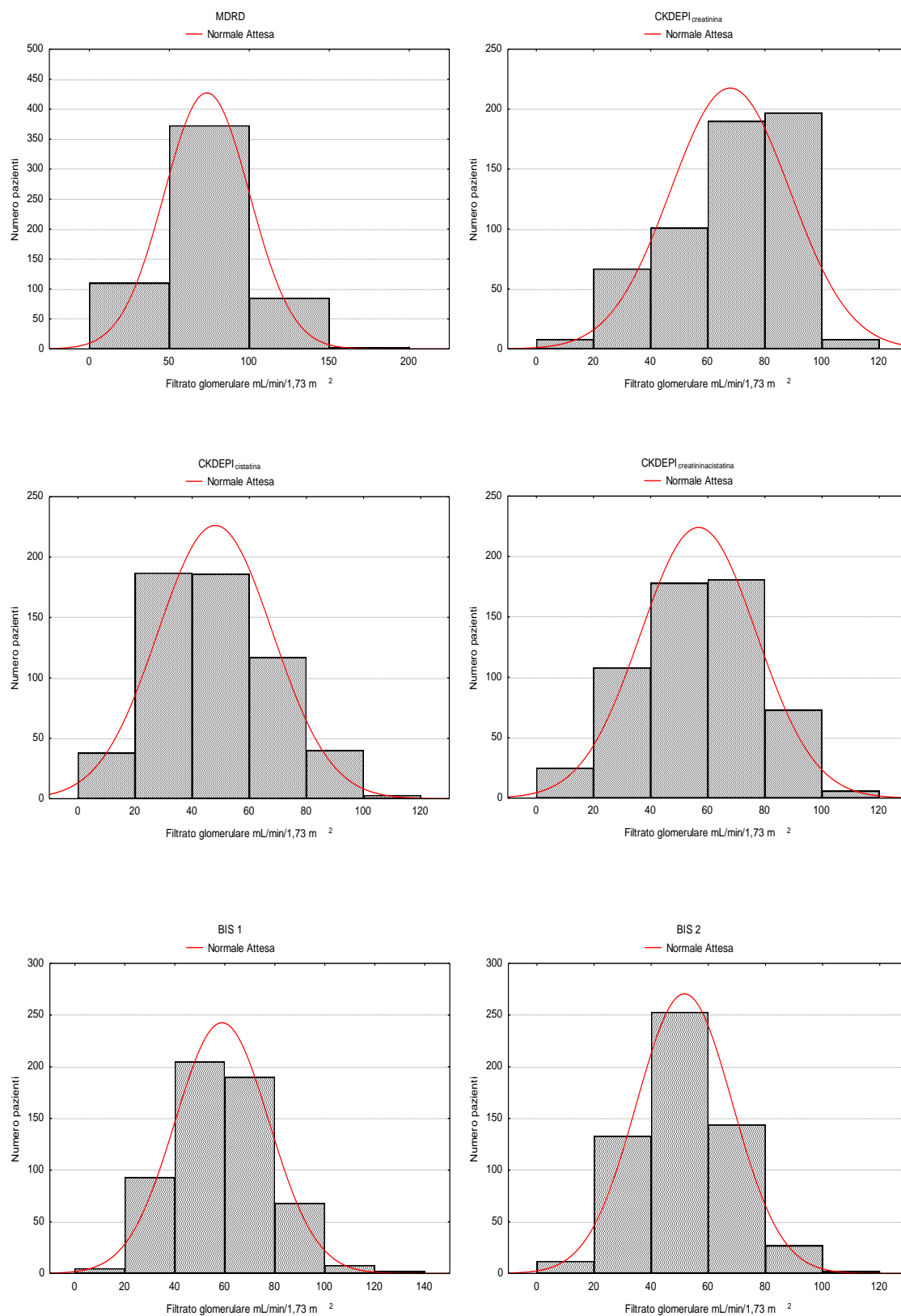
**Figura 12** Distribuzione dei valori di creatinina e cistatina C nella popolazione generale all'ingresso.



**Figura 13** Correlazione lineare tra creatinina e cistatina C.

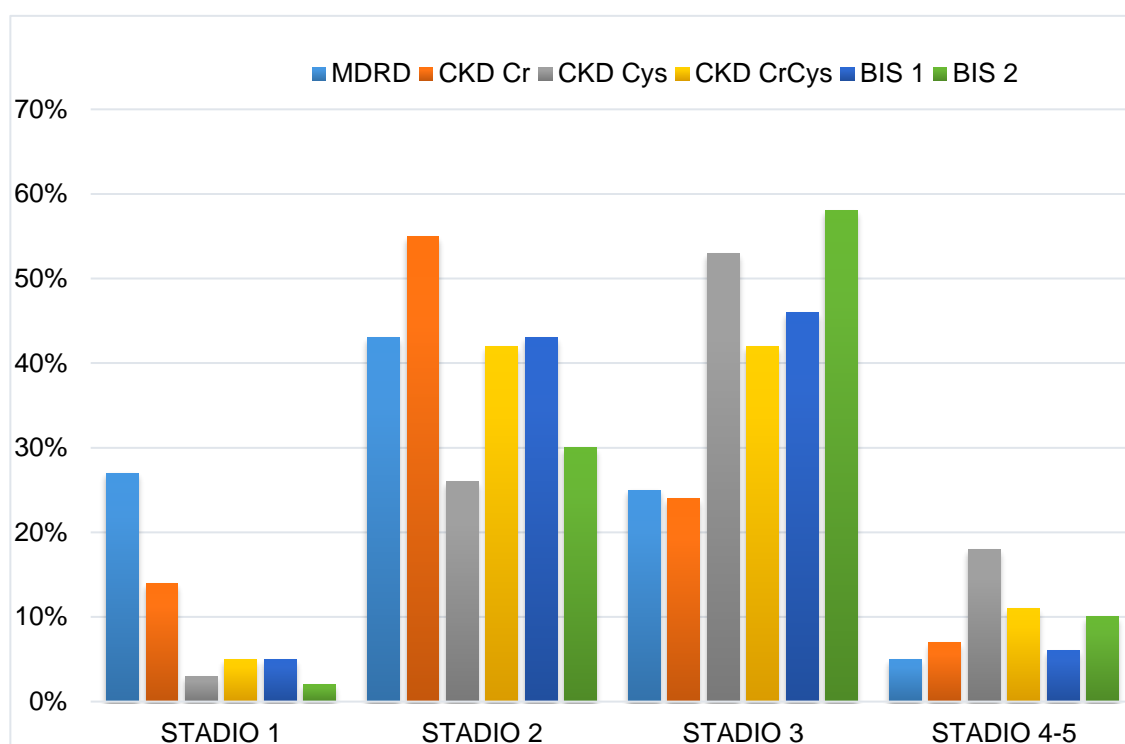


**Figura 14.** Distribuzione del FG stimato con tutte e sei le equazioni



Infine è stata confrontata la prevalenza dell'insufficienza renale, definita in 5 stadi dalla classificazione KDIGO, per ciascuna formula utilizzata. La prevalenza dell'insufficienza renale definita per valori di  $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , presentava un'ampia variabilità a seconda della formula utilizzata, oscillando tra il 30% di MDRD e il 72% di CKD-EPI<sub>Cr</sub>. (Figura 15).

**Figura 15:** prevalenza all'ingresso dell'insufficienza renale suddivisa in stadi



con le varie equazioni

MDRD: Modification in Diet Renal Disease; CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Cr equazione che utilizza la creatinina, Cys equazione che utilizza la cistatina C, CrCys equazione che utilizza creatinina e cistatina C; BIS 1 e 2: Berlin Initiative Study.

Durante la degenza ospedaliera (giorni medi di degenza  $15 \pm 5$ ), il delirium è stato identificato in 192 pazienti (34% della popolazione totale). I pazienti con delirium erano più anziani, affetti più frequentemente da demenza e da comorbidità cardiache e cerebrovascolari. Inoltre, la valutazione dello stato nutrizionale ottenuta con la scala MUST, eseguita su un gruppo di 488 pazienti, mostrava un rischio medio-alto di malnutrizione nei pazienti con delirium ( $p = 0.01$ ) rispetto alla restante popolazione.

I pazienti con delirium presentavano più frequentemente una storia di insufficienza renale e una peggiore filtrazione glomerulare, stimata all'ammissione in reparto, indipendentemente dalle formule considerate, rispetto alla restante popolazione. (Tabella 9)

La prevalenza del delirium aumentava con la riduzione del filtrato glomerulare stimato con tutte le formule, tuttavia il trend era meno evidente quando venivano utilizzate MDRD e CKD-EPIcr.

L'associazione tra il delirium e il valore di filtrato glomerulare, stimato con le 6 diverse formule, è stata valutata con le curve ROC: l'area sotto la curva era più alta per le formule che consideravano la cistatina (BIS 2: AUC 0.659; CKD-EPIcys: AUC 0.658; CKD-EPIcr-cys: AUC 0.650).

**Tabella 23.** Caratteristiche generali della popolazione con delirium rispetto alla popolazione senza delirium

	<b>Delirium si (n=192)</b>	<b>Delirium no (n=379)</b>	<b>p (&lt;0.05)</b>
Età (n±ds)	87.7± 6.1	80.1±8.0	<0.001
Donne (n, %)	139 (72.4)	299 (78.9)	0.083
Durata degenza (n±ds)	14.8±5.2	14.1±5.3	0.143
Creatinina mg/dL (n±ds)	1.0±0.5	0.9±0.5	0.06
Cistatina C mg/L (n±ds)	1.63±0.6	1.4±0.6	<0.001
MDRD (n±ds)	68.6±25.7	76.0±26.8	0.002
CKD-EPI cr (n±ds)	62.3±19.9	70.7±20.9	<0.001
CKD-EPI cys (n±ds)	40.5±15.6	52.0±21.1	<0.001
CKD-EPI cr-cys (n±ds)	49.9±17.3	60.3±20.8	<0.001
BIS 1 (n±ds)	52.8±16.2	62.0±19.3	<0.001
BIS 2 (n±ds)	45.5±13.8	54.8±17.4	<0.001
Ipertensione (n, %)	133 (69.3)	264 (69.7)	0.925
Diabete (n, %)	32 (16.7)	67 (17.7)	0.763
Scompenso cardiaco (n, %)	30 (15.6)	34 (9.0)	0.017
Demenza (n, %)	80 (41.7)	32 (8.4)	<0.001
Vasculopatia (n, %)	40 (20.8)	54 (14.3)	0.045
Patologie cerebrovascolari (n, %)	42 (21.9)	45 (11.9)	0.002
Fibrillazione atriale (n, %)	39 (20.3)	54 (14.3)	0.064
Insufficienza renale (n, %)	24 (12.5)	25 (6.6)	0.017

MDRD: Modification in Diet Renal Disease (mL/min/1.73m<sup>2</sup>); CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology (mL/min/1.73m<sup>2</sup>), Cr equazione che utilizza la creatinina, Cys equazione che utilizza la cistatina C, CrCys equazione che utilizza creatinina e cistatina C; BIS 1 e 2: Berlin Initiative Study (mL/min/1.73m<sup>2</sup>);

Al modello di regressione logistica, aggiustato per età e sesso, sono risultati predittori indipendenti di delirium: la storia di demenza, (OR 5.88; 95% CI 3.53–9.79;  $p < 0.001$ ), l'età avanzata (OR 1.15; 95% CI 1.12–1.19;  $p < 0.001$ ) e il sesso maschile (OR 1.87; 95% CI 1.14–3.06;  $p = 0.01$ ). La funzione renale testata analizzando separatamente la creatinina e la cistatina, il filtrato glomerulare stimato con le equazioni che considerano la sola creatinina (MDRD, CKD-EPI creatinina e BIS1) e la cistatina C da sola o in combinazione con la creatinina (CKD-EPI cistatina, CKD-EPI creatinina cistatina e BIS2), non è risultata un predittore indipendente di delirium.

Considerato che la prevalenza del delirium era del 3% (3/105) nella fascia di età 65–74 anni, del 27% (54/204) nella fascia di età 75–84 anni e del 52% (135/262) negli over 85, è stata eseguita un'analisi multivariata stratificata per età, in cui sono stati esclusi i soggetti con età inferiore a 75 anni.

Una moderata insufficienza renale, definita da un FG 30–60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, era indipendentemente associata al delirium nei soggetti con età 75–84 anni, eccetto per le stime ottenute con MDRD e CKD-EPI<sub>cr</sub>. L'associazione era più forte con CKD-EPI<sub>cys</sub> e BIS-2 (OR 2.796 e 2.945 in 30–60 vs. 60+ mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per CKD-EPI<sub>cys</sub> e BIS-2, rispettivamente).

Nei soggetti più anziani, la funzione renale non ha mostrato nessuna associazione con il delirium, il quale si associava soltanto alla storia di demenza. (Tabella 24)

Infine è stata condotta un'analisi separata nel gruppo dei pazienti in cui era stata eseguita la scala MUST all'ammissione in reparto, tuttavia la rilevazione della malnutrizione non modificava i risultati del modello di multivariata.

**Tabella 24:** Variabili associate al delirium suddivisi per gruppi di età. Differenti modelli di regressione logistica con filtrato glomerulare stimato in base a differenti formule.

	Equazioni non basate sulla cistatina		Equazioni basate sulla cistatina	
	MDRD		CKD-EPIcys	
Età 75-84	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Sesso M	2.19 [1.067; 4.495]	0.03	2.058 [0.989; 4.283]	0.05
Demenza	6.479 [2.879; 14.580]	<0.001	7.552 [3.226; 17.680]	<0.001
FG 30-59 ml/min	-	-	2.796 [1.164; 6.712]	0.02
FG<30 ml/min	-	-	1.551 [0.459; 5.242]	0.5
Età +85	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	p
Demenza	2.551 [1.459; 5.242]	<0.001	5.404 [2.848; 10.252]	<0.001
FG 30-59 ml/min	-	-	-	-
FG<30 ml/min	-	-	-	-
	CKD-EPIcr		CKD-EPIcr-cys	
Età 75-84	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Sesso M	2.19 [1.067; 4.495]	0.03	2.017 [0.967; 4.206]	0.06
Demenza	6.479 [2.879; 14.580]	<0.001	7.076 [3.062; 16.354]	<0.001
FG 30-59 ml/min	-	-	2.238 [1.071; 4.674]	0.03
FG<30 ml/min	-	-	1.136 [0.307; 4.203]	0.8
Età +85	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Demenza	5.404 [2.848; 10.252]	<0.001	5.404 [2.848; 10.252]	<0.001
FG 30-59 ml/min	-	-	-	-
FG<30 ml/min	-	-	-	-
	BIS 1		BIS 2	
Età 75-84	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Sesso M	2.047 [0.977; 4.289]	0.06	2.038 [0.979; 4.243]	0.06
Demenza	6.807 [2.957; 15.671]	<0.001	8.155 [3.411; 19.498]	<0.001
FG 30-59 ml/min	2.223 [1.082; 4.565]	0.03	2.945 [1.241; 6.988]	0.01
FG<30 ml/min	1.429 [0.297; 6.873]	0.7	1.660 [0.401; 6.868]	0.5
Età +85	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]	P
Demenza	5.404 [2.848; 10.252]	<0.001	5.404 [2.848; 10.252]	<0.001
FG 30-59 ml/min	-	-	-	-
FG<30 ml/min	-	-	-	-

Variabili considerate nel modello: età, sesso M, demenza, comorbidità, frattura di femore, dosaggio proteine sieriche. OR, odds ratio; CI, confidence interval; FG: filtrato glomerulare stimato.



## 2.2.4 Discussione e conclusioni

La funzione renale nell'anziano è un parametro di enorme importanza poiché ha essenziali ricadute in termini: diagnostici (come per l'utilizzo di mezzi di contrasto nella diagnostica per immagini), terapeutici (farmaci metabolizzati ed eliminati dal rene o potenzialmente nefrotossici, procedure radio-interventistiche con mdc come la rivascolarizzazione percutanea) - e prognostici. Il filtrato glomerulare è il parametro fondamentale per la valutazione della funzionalità renale nel paziente anziano. Il gold standard per la sua misurazione rimane l'utilizzo di marcatori esogeni (inulina, ioexolo, ecc) o di metodiche scintigrafiche; tali procedure risultano però troppo indaginose e costose, e per questo si ricorre all'utilizzo di marcatori endogeni. Un indicatore universalmente utilizzato è la creatinina, che però è poco sensibile alle variazioni del FG. Per tentare di risolvere questo problema nel corso degli anni sono state validate su ampie popolazioni equazioni che permettessero di stimare il filtrato glomerulare a partire da pochi dati facilmente reperibili come creatinina sierica, età, peso, sesso e razza. Nel tempo si è aggiunto anche l'utilizzo della cistatina C che ha mostrato un'ottima correlazione con il filtrato glomerulare anche nel soggetto anziano, seppur con alcune limitazioni, comunque non superiori a quelle insorte con l'impiego della creatinina. Tali equazioni però sono state scarsamente validate nella popolazione anziana; solo negli ultimi anni ne sono state generate alcune specifiche per questa fascia di età (*Schaeffner ES et al 2012*).

La formula di Cockcroft-Gault risente molto del peso, utilizzato come indicatore di massa muscolare che nell'anziano può essere spesso ridotta fino alla sarcopenia (*Wetmore JB, 2011; Verhave JC, 2005*) anche in soggetti sovrappeso o obesi (obesità sarcopenica).

La formula MDRD scaturisce da una popolazione adulta, ma non anziana (*Levey AS, 1999*) ed essendo stata ricavata da pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC), tende a sottostimare il FG per valori  $>60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (*Botev R, 2009*); infine non è indicata in pazienti con valori estremi di indice di massa corporea (*Prigent A, 2008; Ozmen S, 2009*).

La formula CKD-EPI, a differenza della precedente, include nel database una popolazione non affetta da IRC, però, ancora una volta, la popolazione

anziana è fortemente sottorappresentata. I pochi studi di validazione di queste equazioni nella popolazione anziana mostrano miglior accuratezza del filtrato rispetto alla Cockcroft-Gault (*Flamant M, 2012*).

Il gruppo del Berlin Initiative Study (BIS) ha sviluppato due nuove equazioni specifiche per la popolazione anziana: BIS1 e BIS2. In letteratura sono presenti pochi studi di validazione delle equazioni BIS, tutti con risultati sovrapponibili all'equazione CKD-EPI anche negli anziani (*Koppe L, 2013; Alshaer IM, 2014; Vidal-Petiot E, 2014*).

Questa ricerca ha analizzato una popolazione di pazienti anziani, ricoverati in un reparto di ortopedia in seguito a frattura (nei 2/3 dei casi frattura di femore) e sottoposti a trattamento chirurgico. Circa il 73% della popolazione presentava valori di creatinina molto bassi, probabilmente per la grave sarcopenia che caratterizza l'anziano con frattura da fragilità. Questo ha comportato una sovrastima del FG, quando analizzato con le formule che non utilizzavano la cistatina C. Infatti l'insufficienza renale, definita per valori di FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, aveva una prevalenza del 30%, quando stimata con le equazioni MDRD e CKD-EPI<sub>cr</sub>, mentre raggiungeva il 50-70% con le equazioni che consideravano la cistatina C. Come riportato in Letteratura, la produzione della creatinina dai muscoli è il principale determinante del suo valore ematico e quindi di eventuali errori nella stima corretta del filtrato glomerulare (*Stevens LA et al 2006*), mentre la cistatina C, non è influenzata dalla massa muscolare, bensì dallo stato infiammatorio (*Randers E, 2001*). Pertanto in situazioni cliniche dove ci sia il sospetto che la stima del filtrato glomerulare basato sulla creatinina sia meno accurato, le linee guida internazionali KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) raccomandano l'utilizzo di equazioni che siano basate sulla cistatina C o sull'associazione creatinina-cistatina C; come nella popolazione presa in esame. Purtroppo queste evidenze sono poco diffuse nella pratica clinica, e anche i costi legati alla misurazione della cistatina C nel sangue, superiori a quelli della creatinina, ne limitano l'uso, seppur a fronte di numerosi benefici derivanti da una corretta stima del filtrato glomerulare nella prevenzione del danno renale.

Il 34% della popolazione presa in esame ha manifestato un delirium durante la degenza. Poiché la rilevazione del delirium è stata fatta in modo retrospettivo, in base ai dati raccolti dalla cartella clinica, e non attraverso strumenti di valutazione standardizzati (CAM, 4aT), è probabile che la stima del delirium in questo campione sia sottostimata. Tuttavia i dati di prevalenza sono in linea con quelli riportati in Letteratura in setting ortogeriatrici (34.6% *Mesa-Lampré MP et al. 2015*)

Il risultato più importante di questa ricerca è che, nel paziente anziano ricoverato per frattura (soprattutto del femore prossimale), l'insufficienza renale di grado moderato era indipendentemente associata al delirium, nei soggetti con età compresa tra 75 e 84 anni. Questa associazione è risultata significativa solo quando la stima del filtrato glomerulare era eseguita con le equazioni BIS1 e 2 o con le CKD-EPI basate sulla cistatina da sola o in combinazione con la creatinina. Le formule MDRD e CKD-EPI<sub>cr</sub>, comunemente utilizzate nella pratica clinica, non hanno mostrato nessuna associazione con il delirium.

In Letteratura, l'insufficienza renale è frequentemente associata con i fattori di rischio per il delirium, quali l'età avanzata, disturbi metabolici e la polifarmacoterapia. (*Sato T et al, 2016*) Infatti, l'insufficienza renale di per sé può predisporre l'insorgenza del delirium, dovuto a una riduzione dell'eliminazione renale di tossine e farmaci e a un prolungamento dei tempi di degenza, che si verifica frequentemente in questi pazienti. (*McQuillan R, et al, 2010*)

Inoltre i soggetti con insufficienza renale hanno un aumentato rischio di sviluppare la demenza, per la coesistenza di malattie cerebrovascolari, alle quale può sommarsi un danno ipossico cerebrale secondario all'anemia o ad altri meccanismi di stress ossidativo e infiammazione. (*Sato T et al, 2016*)

In Letteratura solo pochi studi hanno analizzato l'insufficienza renale come fattore di rischio per il delirium, riportando dati discordanti. Lo studio di *Sanchez et al*, non ha osservato alcuna associazione tra la valutazione del filtrato glomerulare, sulla base dei livelli sierici della creatinina e dell'urea, in una popolazione di pazienti anziani ospedalizzati. (*Sánchez JC et al, 2013*) Viceversa, una recente ricerca ha dimostrato che una riduzione >30% del filtrato glomerulare stimato con MDRD, era predittiva di delirium perioperatorio nei soggetti sottoposti a chirurgia urologica (*Siew ED et al, 2017*). Similmente, alti livelli di creatinina sierica, sono stati identificati come predittivi di delirium post-operatorio nei soggetti sottoposti

a chirurgia cardiaca (*Bakker RC et al, 2012*) e in terapia intensiva (*McQuillan R et al, 2010*).

Poiché l'età rappresenta un forte predittore di delirium (*Kalisvaart KJ et al, 2006; Smith TO et al, 2017*), e in questa ricerca i modelli di analisi multivariata aggiustati per età non mostravano associazioni significative tra delirium e filtrato glomerulare, è stato deciso di stratificare il rischio suddividendo la popolazione in 3 classi di età. Come riportato precedentemente, un'associazione indipendente con l'insufficienza renale è stata osservata solo nel gruppo di soggetti con età di 75–84 anni, mentre negli over 85 l'associazione non è risultata significativa, probabilmente oscurata da altri fattori, quali l'elevata fragilità che caratterizza questo gruppo di soggetti.

Inoltre, la funzione renale si associava allo sviluppo di delirium solo nel gruppo con insufficienza renale di grado moderato (30–60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), e non nelle forme severe, probabilmente dovuto alle piccole dimensioni del campione con filtrato glomerulare < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e all'età più avanzata di questi soggetti. Da notare, l'associazione indipendente con il delirium era dimostrata solo per FG stimati con BIS 1 o le formule contenenti la cistatina C. Negli ultimi anni, la cistatina C, è stata proposta come alternativa alla creatinina per la stima del filtrato glomerulare, in quanto non influenzata dalla massa muscolare e dallo stato nutrizionale del paziente, che invece rappresentano importanti determinanti per i valori sierici della creatinina. (*Segarra A et al, 2011*) Inoltre la cistatina C è in grado di fornire una stima più precisa del filtrato glomerulare nei soggetti con sarcopenia e malnutrizione, che sono due condizioni tipiche dell'anziano con frattura di femore. (*KDIGO guidelines 2012*). Pertanto, le equazioni basate sulla creatinina possono sovrastimare la funzione renale, mentre quelle basate sulla cistatina possono identificare condizioni di insufficienza renale moderata, che non possono essere rilevati con le altre formule, ed essere indipendentemente associate al delirium. Similmente, in uno studio di coorte di *Van Pottelbergh et al.* che ha incluso soggetti ultraottantenni, le equazioni basate sulla cistatina erano in grado di predire in modo accurato la mortalità, la necessità di trattamento dialitico, e eventi cardiovascolari maggiori, rispetto alle formule che non utilizzavano la cistatina (le formule BIS non erano incluse nello studio). (*Van Pottelbergh G et al, 2014*)

Queste osservazioni sono concordi sul fatto che le formule basate sulla cistatina C sono le più accurate per la stima della funzione renale.

Oltre alle formule basate sulla cistatina C, anche il filtrato glomerulare stimato con l'equazione BIS-1 risultava indipendentemente associato al delirium, nei soggetti con età 75–84 anni. La BIS-1 è l'unica, tra le formule che non considerano la cistatina C, ad essere stata validata nella popolazione anziana (*Schaeffner ES et al, 2012*), e che abbia mostrato una maggiore accuratezza diagnostica, soprattutto nei soggetti con  $FG > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . *Lopes MB* e colleghi hanno confrontato l'accuratezza di tutte e sei le formule descritte, rispetto alla filtrazione glomerulare stimata con lo ioexolo, nella popolazione ultraottantenne. In accordo con i loro risultati, tra le equazioni che non considerano la cistatina C, la BIS-1 presenta la più alta sensibilità nel rilevare la presenza di insufficienza renale. (*Lopes MB et al, 2013*)

Inoltre, sempre in accordo con i dati della letteratura, anche in questa ricerca le equazioni MDRD e CKD-EPIcr, sono risultate meno precise nella stima della funzione renale.

Oltre ad un'età più avanzata, i pazienti che hanno manifestato il delirium, presentavano più frequentemente demenza e patologie cerebrovascolari, anche questi riconosciuti come importanti predittori del delirium nei diversi setting assistenziali (*Luger et al, 2014; Knopman DS 2007; Sánchez JC et al. 2013; Davis DH et al. 2012*) La relazione tra demenza e delirium è complessa. Infatti, è dimostrato che la demenza sia uno dei più forti fattori di rischio per delirium, ma esistono anche prove a supporto del delirium come fattore di rischio di demenza. Diversi studi suggeriscono che il delirium sia una manifestazione precoce della demenza (*Gross et al., 2012; Lundstrom et al., 2003; Witlox et al., 2010*), altri definiscono il delirium il primo segno di un decadimento cognitivo subclinico (*Rahkonen et al, 2000*) e altri ancora un segno di vulnerabilità cerebrale, caratterizzata da una ridotta riserva cognitiva che può predisporre il soggetto ad un aumentato rischio di sviluppare una demenza in futuro (*Fong et al., 2015*). Le condizioni che predispongono il delirium, quali l'ipossiemia prolungata, l'anemia, il trauma dell'intervento chirurgico, le complicanze post-operatorie, possono indurre un danno cerebrale e favorire lo sviluppo di demenza. Gli stessi farmaci

antipsicotici utilizzati nel trattamento del delirium, possono essere causa di danno neuronale (*Fong et al., 2015*).

In questa ricerca, dall'analisi dei predittori di delirium stratificata per classi di età, la demenza è risultata il più forte predittore nell'ultraottantacinquenne. Tuttavia la relazione tra demenza, delirium e funzione renale, è poco conosciuta e necessita di studi specifici. In letteratura sono presenti studi che più che soffermarsi specificamente sul delirium hanno indagato la relazione tra insufficienza renale cronica e sfera cognitiva: *Feng et al (2015)* hanno rilevato che il FG stimato peggiorava nel tempo soprattutto nei pazienti con più di 55 anni che presentavano una maggiore compromissione cognitiva globale e funzionale. *Helmer et al (2011)* hanno osservato una maggiore incidenza di demenza vascolare e decadimento cognitivo nei pazienti che durante un periodo di 7 anni hanno presentato un più rapido declino del FG. *Cheng et al (2012)* hanno affermato che i pazienti con insufficienza renale cronica sono ad elevato rischio di demenza, e che la severità della malattia renale va di pari passo con la perdita delle funzioni neurocognitive. Anche altri studi che hanno paragonato soggetti con e senza insufficienza renale hanno evidenziato la correlazione tra questa a qualsiasi stadio e un maggior rischio di decadimento della funzione cognitiva (*Bugnicourt JM et al.2013; Kurella Tamura M et al. 2008; Radic J et al. 2010*). Come mai vi sia questa relazione tra funzione renale e decadimento cognitivo non è compreso in modo completo: il danno neuronale conseguente alla presenza di tossine uremiche non eliminate dal rene sembra essere una spiegazione parziale anche perché lo stato uremico è molto avanzato e il decadimento cognitivo è associato alla malattia renale cronica non solo nello stadio terminale (stadio uremico); l'aumentato rischio di deterioramento cognitivo e demenza potrebbe essere dovuto ad episodi di ischemia cerebrale sintomatici od asintomatici (*Bugnicourt JM et al.2013*): tale meccanismo vascolare potrebbe spiegare il fatto che reni e cervello condividano i medesimi fattori di rischio (*Cheng et al. 2012*). Lo stress ossidativo, i processi infiammatori e immunitari, l'anemia, l'iperomocistinemica e la carenza di vitamina B12 sono stati proposti come altri fattori potenzialmente coinvolti. (*Small DM et al. 2012; Vianna HR et al. 2011; Troen AM*)

In conclusione in questo studio la funzione renale si è dimostrata un importante fattore predittivo di delirium post-operatorio. L'analisi approfondita dei valori di creatinina e cistatina C (e delle formule correlate), come indicatori di filtrazione glomerulare, ha permesso di evidenziare notevoli differenze sulla prevalenza di insufficienza renale e sul ruolo predittivo della filtrazione glomerulare nello sviluppo del delirium, mettendo in evidenza una probabile superiorità delle formule che utilizzano la cistatina C, associate o meno alla creatinina. Questi dati rivestono un grande importanza nella cura del paziente anziano ricoverato in ortogeriatrics per gli esiti di una frattura, nel quale un'appropriata valutazione della funzione renale è cruciale per la corretta gestione clinica complessiva. Ulteriori studi, potrebbero apportare nuove evidenze sull'importanza della rilevazione della cistatina nella pratica clinica, attualmente poco utilizzata per i maggiori costi laboratoristici

## **2.3 CONCLUSIONI**

Le ricerche presentate in questa tesi di Dottorato mettono in luce tutta la complessità del paziente anziano ricoverato in ortogeriatría. I pazienti ricoverati per trauma sono molti anziani e affetti da grave comorbidità e spesso disabilità. L'analisi della fragilità all'ingresso è un potente predittore, insieme alla presenza di comorbidità ed in particolare di insufficienza renale, dello sviluppo di complicanze geriatriche quali soprattutto il delirium, a sua volta elemento prognostico sfavorevole per il successivo follow-up. L'elevata incidenza di delirium riscontrata sia dai dati di letteratura che dai risultati della presente Tesi rappresenta una sfida per il futuro. La prevenzione del delirium è uno dei principali compiti di tutti gli operatori dell'ortogeriatría e purtroppo siamo ancora lontani dalla effettiva capacità di ridurre l'incidenza. Conoscere i predittori potrà aiutare a sviluppare protocolli specifici per i pazienti più a rischio, a partire da modifiche della logistica ospedaliera, passando anche attraverso attenzioni anestesiológicas e di trattamento post-operatorio. L'anziano fragile ricoverato in ortogeriatría è una sfida molto importante per la medicina geriatrica del futuro.



### 3. BIBLIOGRAFIA

- Adunsky A, Mizrahi EH, Kaplan A et al. Elevated blood urea, independent of glomerular filtration rate (GFR), confers increased risk of adverse functional outcome in elderly hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 53:e174.
- Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, et al External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63:862-5.
- American Accademy of Orthopaedic Surgeons. Management of hip fractures in the elderly, evidence-based clinical practice guideline, 2014.
- American Geriatrics Society Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015; 220:136-48e1.
- American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. 5th ed., DSM-5TM. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. Trad. It. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5° ed., Milano: Raffaello Cortina Editore, 2014. ISBN 978-88-6030-661-6
- Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:544–9.
- Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1335–40.
- Bellelli G, Morandi A, Davis DH, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing.* 2014;43(4):496-502
- Bellelli G, Morandi A, Di Santo SG, et al; Italian Study Group on Delirium (ISGoD). "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool. *BMC Med.* 2016;14:106.
- Berry S, Lee Y, Zullo A, eta al. Incidence of hip fracture in U.S. nursing home. *J Gerontol A Biol Med Sci,* 2016; 71(9): 1230-1234.
- Boonen S, Autier P, Barette M, et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int.* 2004;15(2):87–94
- Botev R, Mallié JP, Couchoud C, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *CJASN.* 2009; 4:899-906.
- Brown CA, Starr JA, Nunley JA. Analisis of past secular trends of hip fractures and predicted number in the future 2010-2050. *J Othop Trauma,* 2012; 26(2):117-22.

- Brown CH, Max L, LaFlam A, et al. The association between preoperative frailty and postoperative delirium after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2016;123:430–435.
- Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R, et al. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*. 2007;19:197-214.
- Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J AM Soc Nephrol* 2013; 24:353-63.
- Canales MT, Blackwell T, Ishani A et al. Estimated GFR and Mortality in Older Men: Are All eGFR Formulae Equal. *Am J Nephrol*. 2016; 43:325-33
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40 (5):373-383.
- Cheng KC, Chen YL, Lai SW et al. Patients with chronic kidney disease are at an elevated risk of dementia: a population based cohort study in Taiwan. *BMC Nephrol* 2012; 12:129.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
- Cooper C, Cole Z A, Holroyd C R et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011 May;22(5):1277-88
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the extended group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised consensus on definition and diagnosis. *Age and Aging* 2019;48:16-31.
- Cukor D, Coplan J, Brown C et al. Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:484-90.
- Cukor D, Peterson RA, Cohen SD et al. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:678-87.
- da Matta SM, Janaina Matos M, Kummer AM et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update *J Bras Nefrol*. 2014; 26:241-5
- Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1578–89
- Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012 Sep; 135:2809-16.
- Davis DH, Skelly DT, Murray C, et al. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23:403–15.
- Dean Noimark. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing*. 2009;38(4):368-73

- Doğaner YÇ, Aydoğan Ü, Rohrer JE et al. Comparison of estimated GFR equations based on serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine in patients with coronary artery disease. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15:571-6.
- Dovjak P, Iglseider B, Mikosch P, et al. Treatment and prevention of postoperative complications in hip fracture patients: infections and delirium. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013;163:448–54
- Esther S. Sex Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1616–21.
- Feng L, Yap KB, Yeoh LY et al. Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from Singapore longitudinal aging study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1208-14.
- Filkweert ER, Wendt KW, Diercks RL, et al. Complications after hip fracture surgery: are they preventable? *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018; 44(4): 573-580.
- Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, Vrtovsni F. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:847-9.
- Flores-Blanco PJ, López-Cuenca Á, Januzzi JL et al. Comparison of Risk Prediction With the CKD-EPI and MDRD Equations in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2016; 29:507-15.
- Fong TG, Davis D, Growdon ME et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet Neurology*, 2015;14,823–32
- Forni S, Pieralli F, Sergi A, et al. Mortality after hip fracture in the elderly: the role of a multidisciplinary approach and time to surgery in a retrospective observational study on 23,973 patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016, 66: 13-17.
- Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Prediction of postoperative morbidity, mortality and rehabilitation in hip fracture patients: the cumulated ambulation score. *Clin Rehabil*. 2006; 20(8):701-8.
- Fossati P, Prencipe L, Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem*. 1983;29:1494-6.
- Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coat MAs, Muich SJ, Grant E, Miller JP; Storandt M, Morris JC. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology* 2005.
- Giannoulis D, Calori GM, Giannoudis PT. Thirty-day mortality after hip fractures: has anything changed? *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016 26:365-370.
- Givens JL, Sanft TB, Marcantonio ER. Functional recovery after hip fracture: the combined effects of depressive symptoms, cognitive impairment, and delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1075-9.

- Gleason LJ, Benton EA, Alvarez-Nebreda ML, et al. FRAIL Questionnaire Screening Tool and Short-Term Outcomes in Geriatric Fracture Patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18:1082-6.
- Gottschalk A, Hubbs J, Vikani AR, et al. The Impact of Incident Postoperative Delirium on Survival of Elderly Patients After Surgery for Hip Fracture Repair. *Anesth Analg.* 2015;121(5):1336-43
- Grana E, Verzellotti S, Grassi FA, Ferriero G, Kristensen MT, Cisari C, Invernizzi M. Cross-cultural validation of the Italian version of the Cumulated Ambulation Score. *Int J Rehabil Res.* 2016; 39(2):160-4.
- Grover S, Chakrabarti S. Controlled trials of delirium *J Psychosom Res.* 2012;72:86
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):407-13.
- Harrisa MJ, Brovmana EY, Urmana RD. Clinical predictors of postoperative delirium, functional status, and mortality in geriatric patients undergoing non-elective surgery for hip fracture, *Journal of Clinical Anesthesia.* 2019;58,61-71
- Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 1995; 50: 195–9.
- Helmer C, Stengel B, Metzger M et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C study. *Neurology* 2011; 77:2043-51
- Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, Murnion BP, Dent J, Bajorek B, Matthews S, Rolfson DB. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australas J Ageing.* 2009;28(4):182-8.
- Hochang BL, Oldham MA, Sieber FE et al. Impact of delirium after hip fracture surgery on one-year mortality in patients with or without dementia: A case of effect modification. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25: 308–315.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–9.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Modified plasma clearance technique using nonradioactive iothalamate for measuring GFR. *Kidney Int.* 1992; 42:1006-11.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-8.
- Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, et al. A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993; 119: 474–80
- Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383:911–22.
- Jackson TA, MacLulich AMJ, Gladman JRF, Lord JM, Sheehan B. Diagnostic test accuracy of informant-based tools to diagnose dementia in older hospital

patients with delirium: a prospective cohort study. *Age and Aging* 2016; 45:505-511

- Juliebø V, Krogseth M, Skovlund E, et al. Delirium is not associated with mortality in elderly hip fracture patients *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):112-20.
- Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF et al. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:817–22.
- Kates SL. Hospital readmission after hip fracture. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2015, Vol. 135(3):329–37.
- Keating JF, Grant A, Masson M, et al. Randomized comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty, and total hip arthroplasty: Treatment of displaced intracapsular hip fractures in healthy older patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:249–260.
- Knopman DS Cerebrovascular disease and dementia. *Br j Radiology.* 2007; 80S121-S127.
- Koppe L, Klich A, Dubourg L et al. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol.* 2013;26:716-23.
- Krogseth M, Bruun Wyller T, Engedal K et al. Delirium is a risk factor for institutionalization and functional decline in older hip fracture patients. *J Psychosom Res.* 2014;76:68-74.
- Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *AM J Kidney Dis* 2008; 52:227-34
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9:179-186.
- Le Blanc KE, Muncie HL, Le Blanc LL. Hip fracture: diagnosis, treatment, and secondary prevention. *Am Fam Physician*, 2014; 89(12):945-951.
- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 2008;168:27–32.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation 108 to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine.* May 2009; 150:604-13.
- Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013;14:265
- Luger MF, Müller S, Kammerlander C et al. Predictors of Postoperative Cognitive Decline in Very Old Patients With Hip Fracture: A Retrospective

Analysis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014; 5:165-72.

- Magaziner J, Chiles N, Orwing D. Recovery after hip fracture: interventions and their timing to address deficits and desired outcomes- evidence from the Baltimore Hip Studies. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2015;83:71-81.
- Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, et al. Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged. *Am J Epidemiol.* 2003;157(11):1023–1031.
- Mahoney FI, Barthel DW. "Functional evaluation: the Barthel Index." *Md State Med.J.* 1965: 1461-65.
- Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin.* 2017 Jul;33(3):461-519
- Mazzola P, Bellelli G, Broggin V, et al. Postoperative delirium and pre-fracture disability predict 6-month mortality among the oldest old hip fracture patients. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(1):53-60
- McIsaac DI, MacDonald DB, Aucoin SD. Frailty for Perioperative Clinicians. *Anesthesia & Analgesia.* 2020; 130,1450–1460.
- McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:471–9.
- Mesa-Lampré MP, Canales-Cortés V et al. Initial experiences of an orthogeriatric unit. *Revista Espanola de Cirugia Ortopédica y Traumatologica.* 2015; 59:429-38.
- Mitchell R, Harvey L, Brodaty H et al. One-year mortality after hip fracture in older individuals: the effects of delirium and dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;72:135-41.
- Morandi A, Lucchi E, Turco R, et al. Delirium superimposed on dementia: A quantitative and qualitative evaluation of informal caregivers and health care staff experience. *J Psychosom Res.* 2015;79:272–80.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(7):601-8.
- Mossello E, Baroncini C, Pecorella L, et al. Predictors and prognosis of delirium among older subjects in cardiac intensive care unit: focus on potentially preventable forms. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9:771-778.
- Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, et al. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthopaedica*, 2014; 85(1):54-59.
- Neto JSH, Dias CR, Bula de Almeida JD. Epidemiological characteristics and causes of proximal femoral fractures among the elderly. *Rev Bras Ortop.* 2011; 46(6):660-667.
- Neuman MD, Silber JH, Magaziner JS, et al. Survival and functional outcomes after hip fracture among nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8): 11273-1280.

- Norton R, Butler M, Robinson E, et al. Declines in physical functioning attributable to hip fracture among older people: a follow-up study of case–control participants. *Disabil Rehabil.* 2000;22(8):345–351
- Oldham MA, Hawkins KA, Yuh DD, et al. Cognitive and functional status predictors of delirium and delirium severity after coronary artery bypass graft surgery: an interim analysis of the Neuropsychiatric Outcomes After Heart Surgery study. *Int Psychogeriatr.* 2015;27:1929-38
- Osnes EK, Lofthus CM, Meyer He, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int.* 2004; 15(7):564-574.
- Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239–43.
- Ozmen S, Kaplan MA, Kaya H et al. Role of lean body mass for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease with various body mass indices. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2009; 43: 171-6.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American geriatrics Society* 1975; 23 (10): 433-441.
- Pioli G, Giusti A, Barone A. Orthogeriatric care for the elderly with hip fractures: were we are? *Agiging Clin Exp Res.* 2008; 20(2):113-22.
- Pioli G, Lauretani F, Davoli ML, et al. Older People With Hip Fracture and IADL Disability Require Earlier Surgery. *Te Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Science.* 2012; 67:1272–1277.
- Piscitelli P, Brandi M, Tarantino U, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo,* 2010;62(2):113-118.
- Piscitelli P, Feola M, Rao C, et al. Ten years of hip fractures in Italy: For the first time a decreasing trend in elderly women. *World J Orthop,* 2014;5(3):386-91 .
- Piscitelli P, Gimigliano F, Gatto S, et al. Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. *Osteoporos Int* 2010, 21:1323 -1330.
- Plaza-Carmona M, Requena-Hernández C, Jiménez-Mola S. Predictors of Delirium in Octogenarian Patients Hospitalized for a Hip Fracture. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:7467
- Prestmo A, Hagen G, Sletvold O, et al. Comprehensive geriatric care for patients with hip fractures: a prospective, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1623-33.
- Prestmo A, Saltvedt I, Helbostad JL, et al. Who benefits from orthogeriatric treatment? Results from the Trondheim hip-fracture trial. *BMC Geriatr.* 2016; 16:49.
- Prigent A. Monitoring Renal Function and Limitations of Renal Function Tests.

Seminars in Nuclear Medicine. 2008; 28:32-46.

- Radic J, Ljutic D, Radic M et al. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patient. *Net J Med* 2010; 68:153-7.
- Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ et al Cystatin C levels in sera of patients with acute infection diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61:333-5.
- Ravikumar KJ, Marsh G. Internal fixation versus hemiarthroplasty versus total hip replacement for displaced sub capital fractures of femur. 13 year results of prospective randomised study. *Injury*. 2003;31:793–797
- Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May 1;173(5):543-6.
- Rockwood K, Canzone X, MacKnight C , Bergman H, Hogan DB, McDowell IO, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173 (5): 489-95.
- Rolfson DB, Jones DM, Mitnitski A, Rockwood K. Cross validation of the Edmonton Frail Scale in population survey. Annual meeting of the Canadian Geriatric Society. Vancouver, 2006.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Thai A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and Aging* 2006; 35:526-529.
- Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 2005, 57:97-102.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: seveloping the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology: Series A* 2001;56 (6): M366–M372.
- Sánchez JC, Ospina JP, González MI et al. Association between leptin and delirium in elderly inpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:659-66.
- Sato T, Hatakeyama S, Okamoto T et al. Slow Gait Speed and Rapid Renal Function Decline Are Risk Factors for Postoperative Delirium after Urological Surgery. *PLoS One*. 2016; 11:e0153961.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012; 157:471-81.
- Segarra A, de la Torre J, Ramos N, et al. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2411–20.
- Sheikh HQ, Hossain FS, Aquil A, et al. A comprehensive analysis of the causes and predictors of 30-day mortality following hip fracture surgery. *Clinics in orthopedic surgery*, 2017;9:10-18.



- Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth*. 2008; 55(3):146-54.
- Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, Blume JD, Wilson MD, Clark AJ, et al. Acute kidney injury as a risk factor for delirium and coma during critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1597–607
- Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2010; 182(15):1609-16
- Small DM, Coombes JS, Bennet N et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17:311-21.
- Smith AK, Cenzer IS, Boscardin J, et al. Increase disability prevalence prior the occurrence of hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2015;63(10):2029-2035.
- Smith TO, Cooper A, Peryer G, et al. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32:386–96
- Soong Joon Lee, Se Hee Jung, Shi-Uk Leeb et al. Postoperative delirium after hip surgery is a potential risk factor for incident dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;87,103977
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med*. 2006; 254:2473-83.
- Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea Á, , et al. Orthogeriatric care: improving patient outcomes. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:843-56
- Troen AM, Scott TM, D'Anci KE et al. FACT Study Investigators. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: baseline findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). *J REN Nutr* 2012;22:268-76.
- Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med*. 2014; 12:27
- Veliz-Reissmüller G, Agüero Torres H, van der Linden J, et al. Pre-operative mild cognitive dysfunction predicts risk for post-operative delirium after elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19:172-7
- Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, et al. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005 6:233-41.
- Vianna HR, Soares CM, Tavares MS et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol* 2011; 23:351-64.
- Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney*

Dis. 2014; 63:865-7.

- Vochteloo AJH, Moerman S, Tuinebreijer WE et al. More than half of hip fracture patients do not regain mobility in the first postoperative year. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:334-41.
- Wagner P, Fuentes P, Diaz A et al. Comparison of complications and length of hospital stay between orthopedic and orthogeriatric treatment in elderly patients with a hip fracture. *Geriatric Orthopaedic Surgery Rehabilitation*. 2012; 2:55-8
- Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, et al. Identifying older adults at risk of delirium following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018;33:500–509.
- Wetmore JB, Honea RA, Vidoni ED, et al Role of lean body mass in estimating glomerular filtration rate in Alzheimer disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;7:2222-31.
- Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;30:443–51.

## 4. ALLEGATO

### **Pubblicazioni e Presentazioni a Congressi della Dottoranda Alice Ceccofiglio durante il periodo 1.11.2017-31.12.2020**

#### **a. Capitoli di libro**

1. Abete P, Rafanelli M, Galizia G, **Ceccofiglio A**, Ungar A. Capitolo 24: “Sincope Instabilità posturale e cadute” del “Manuale di Geriatria”. Casa editrice EDRA. Stampato nel maggio 2019

#### **b. Articoli in extenso su riviste internazionali dotate di impact factor**

2. **Ceccofiglio A**, Peruzzi G, Pecci R, Rafanelli M, Rivasi G, Tesi F, Riccardi A, Esposito G, Vanni S, Ungar A. Retrospective analysis of patients with dizziness evaluated in Syncope Unit: a real life experience. *European Geriatric Medicine*. 2018;9:383-387.
3. Mossello E, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Riccardi A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Differential diagnosis of unexplained falls in dementia: Results of "Syncope & Dementia" registry. *Eur J Intern Med*. 2018;50:41-46.
4. Testa G, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Curcio F, Martone AM, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. Hypotensive Drugs and Syncope Due to Orthostatic Hypotension in Older Adults with

Dementia (Syncope and Dementia Study). J Am Geriatr Soc. 2018;66:1532-1537

5. Rivasi G, Solari D, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Tesi F, Sutton R, Brignole M, Ungar A. Incidence and predictors of syncope recurrence after cardiac pacing in patients with carotid sinus syndrome. Int J Cardiol. 2018;266:119-123.
6. Bo M, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Boccardi V, Abete P, Tibaldi M, Aurucci ML, Fonte G, Falcone Y, Ungar A. Prevalence, predictors and clinical implications of prolonged corrected QT in elderly patients with dementia and suspected syncope. Eur J Intern Med. 2019;61:34-39.
7. Curcio F, Testa G, **Ceccofiglio A**, Martone AM, Riccio D, Nicosia F, Noro G, Bellelli G, Bo M, Mussi C, Landi F, Ungar A, Abete P. Memantine Induces Reflex Syncope in Elderly Patients With Dementia: Results From the Syncope and Dementia Study (SYD-Study). J Am Med Dir Assoc. 2020;21:130-132
8. **Ceccofiglio A**, Mussi C, Rafanelli M, Rivasi G, Bo M, Mossello E, Martone AM, Abete P, Ungar A. Increasing Prevalence of Orthostatic Hypotension as a Cause of Syncope With Advancing Age and Multimorbidity. J Am Med Dir Assoc. 2019;20:586-588.
9. Mossello E, Rivasi G, Tortù V, Giordano A, Iacomelli I, Cavallini MC, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Rostagno C, Bari MD, Ungar A. Renal function and delirium in older fracture patients: different information from different formulas? Eur J Intern Med. 2020;71:70-75.
10. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mussi C, Mossello E, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Abete P, Ungar A. Atrial Fibrillation in Older Patients with Syncope and Dementia: Insights from the Syncope and Dementia Registry. J Am Med Dir Assoc. 2020;21:1238-1242.
11. Rostagno C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Polidori G, Curcio M, Civinini R, Prisco D. Postoperative atrial fibrillation is related to a worse outcome in patients undergoing surgery for hip fracture. Intern Emerg Med. 2020 May 21.
12. Rostagno C, Polidori G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Boccaccini A, Peris A, Rubbieri G, Civinini R, Innocenti M. Takotsubo Syndrome: Is This a Common Occurrence in Elderly Females after Hip Fracture? J Crit Care Med. 2020;6:146-151.
13. **Ceccofiglio A**, Pecci R, Peruzzi G, Rivasi G, Rafanelli M, Vanni S, Ungar A. STANDING update: A retrospective analysis in the Emergency Department one year after its validation. Emergency Care Journal 2020;16:8848

14. Rostagno C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Magni A, Forni S, Civinini R, Boccaccini A. Perioperative Myocardial Infarction/Myocardial Injury is Associated with High Hospital Mortality in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. *J Clin Med*. 2020;9:4043.

**c. Articoli in extenso su atti congressuali nazionali**

15. **Ceccofiglio A**, Peruzzi G, Pecci R, Rafanelli M, Ungar A. L'anziano con il 'capogiro'... vertigine, light headedness o presincope? Atti congressuali 62° Congresso Nazionale SIGG "Invecchiamento: scenario 2.0"

**d. Abstract su atti congressuali internazionali**

16. **Ceccofiglio A**, Ungar A, Rostagno C, Govoni B, Mantovani G, Volpato S, Rapazzini P, Zurlo A, Mussi C, Corsi M, Lunardelli ML, Andreano A, Castoldi G, Floris P, Pizzonia M, Barone A, March A, Galmarini V, Franzoni S, Ranieri P, Bellelli G. Factors that promote motor recovery in patients with hip fracture: data from the Italian Orthogeriatric Group (GIOG) study. *Eur Geriatr Med* 2018; 9 (Suppl 1):S77.
17. Tesi F, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Sacco FC, Ungar A. Complex diagnosis of transient loss of consciousness in older patients: a case report. *Eur Geriatr Med* 2018; 9 (Suppl 1):S271
18. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mossello E, Mussi C, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Abete P, Ungar A. Atrial fibrillation in elderly patients with syncope and dementia. Clinical insights from a large multicenter Italian Registry. Abstract book ESC congress 2019
19. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mossello E, Mussi C, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Rivasi G, Rafanelli M, Abete P, Ungar A. Characteristics and long-term outcome in atrial fibrillation patients with syncope and dementia. Results from Syncope and Dementia (SYD) Registry. *Eur Geriatr Med* (2019) 10 (Suppl 1):S120
20. Castelli A, Mannarino GM, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Rostagno C, Ungar A. Handshake test, a pilot study: a new tool to detect delirium in hip fracture patients? *Eur Geriatr Med* (2019) 10 (Suppl 1):S238

**e. Abstract su atti congressuali nazionali**

21. **Ceccofiglio A**, Venzo S, Marozzi I, Rafanelli M, Tesi F, Rivasi G, Gori Sacco FC, Giannini I, Peruzzi G, Mossello E, Ungar A. Predittori di diagnosi precoce (< 30 giorni) dopo impianto di loop recorder nella sincope inspiegata. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017

22. Rafanelli M, Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari del follow-up dello studio "syncope and dementia". 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
23. Tesi F, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Bellelli G, Nicosia F, Mussi C, Bo M, Riccio O, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Caratteristiche dei pazienti affetti da demenza con sincope ipotensiva ortostatica: i risultati dello studio osservazionale multicentrico SYD (syncope and dementia). 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
24. Rivasi G, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Sgrilli F, Bulgaresi M, Giordano A, Martella L, Lorenzi C, Ungar A. Prevalenza e predittori di ipotensione ortostatica nel paziente iperteso. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
25. Curcio F, Liguori I, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Mussi C, Ghidoni G, Noro G, Tava G, Nicosia F, Bertoni D, Bo M, Tibaldi M, Bellelli G, Zazzetta S, Riccio D, Orani B, Martone AM, Landi F, Ungar A, Abete P. Ruolo dei farmaci ipotensivanti nella genesi della sincope ortostatica nel paziente anziano con demenza: studio sincope-demenza (SYD-study). 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
26. Peruzzi G, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Tesi F, Rivasi G, Venzo S, Gori Sacco FC, Marozzi I, Giannini I, Riccardi A, Esposito G, Pecci R, Vanni S, Ungar A. Pazienti giovani e anziani con diziness valutati in Syncope Unit: risultati di uno studio osservazionale. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
27. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Mossello E, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Rafanelli M, Rivasi G, Tava G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali non spiegate nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari di follow-up dello studio "syncope and dementia". 18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatra "Invecchiamento, fragilità e complessità: quando umanità e scienza camminano insieme". Firenze, Palazzo dei congressi 12-14 aprile 2018
28. Rafanelli M, Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Caratteristiche dei pazienti affetti da demenza con sincope ipotensiva ortostatica: i risultati dello studio osservazionale multicentrico SYD (syncope and dementia), 18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatra "Invecchiamento, fragilità e complessità: quando umanità e scienza camminano insieme". Firenze, Palazzo dei congressi 12-14 aprile 2018

29. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Mossello E, Mussi C, Bellelli G, Rafanelli M, Rivasi G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali inspiegate nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari del follow-up dello studio "syncope and dementia". Convegno Tigullio Cardio 2018, Santa Margherita Ligure 5-6 Aprile 2018.
30. **Ceccofiglio A**, Venzo S, Marozzi I, Rafanelli M, Rivasi G, Tesi F, Gori Sacco FC, Giannini I, Mossello E, Ungar A. Il monitoraggio elettrocardiografico prolungato nella diagnosi di sincope inspiegata: quando utilizzare il loop recorder esterno, Convegno Tigullio Cardio 2018, Santa Margherita Ligure 5-6 Aprile 2018.
31. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Polidori G, Ranalli C, Rubbieri G, Mannarino GM, Curcio M, Cammilli A, Lorenzi C, Giordano A, Ronchetti M, Ungar A, Rostagno C. Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale: esperienza dell'azienda ospedaliero universitaria di careggi. Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
32. Curcio F, Liguori I, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. La memantina è associata a sincope neuromediata in pazienti anziani con demenza: risultati dello studio sincope-demenza (syd-study). Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
33. Aurucci M, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Martone A, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Boccardi V, Abete P, Tibaldi M, Li Puma F, Brunetti E, Falcone Y, Ungar A, Bo M. Prevalenza, implicazioni cliniche e predittori di qt lungo in pazienti anziani con diagnosi di demenza e sospetta sincope. analisi dallo studio "syncope and dementia" (SYD). Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
34. Ronchetti M, Lorenzi C, **Ceccofiglio A**, Mannarino GM, Rubbieri G, Curcio M, Cammilli A, Polidori G, Ranalli G, Cartei A, Rostagno C. Importanza della valutazione cardiogeriatrica nell'anziano con infarto miocardico sottoposto ad intervento di frattura di femore: un caso clinico. Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
35. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino GM, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Ronchetti M, Cavallini MC, Ungar A, Rostagno C. Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale. Atti congressuali SINEG 2018. 13 -14 dicembre 2018 Roma.
36. Curcio F, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. Memantina e sincope riflessa in pazienti anziani con demenza: risultati dello studio sincope-demenza (SYD-study). Atti congressuali SINEG 2018. 13 -14 dicembre 2018 Roma.

37. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Mussi C, Bo M, Nicosia F, Bellelli G, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Abete P, Ungar A. Sicurezza e tollerabilità del tilt test e del massaggio del seno carotideo nel paziente anziano con demenza. Atti congressuali SINCOPE 2019. 7-8 Febbraio 2019 Roma.
38. **Ceccofiglio A**, Rudi P, Giulia P, Riccardi A, Esposito G, Rafanelli M, Rivasi G, Sacco FC, Tesi F, Venturini S, Vanni S, Ungar A. Pazienti con diziness valutati in syncope unit: risultati di uno studio osservazionale. Atti congressuali SINCOPE 2019. 7-8 Febbraio 2019 Roma. Vincitore di premio come migliore comunicazione orale
39. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino G, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Cavallini MC, Ungar A, Rostagno C. Il valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale. Atti congressuali 19° Congresso Nazionale Società Italiana di Psicogeriatría. Firenze, 4-6 Aprile 2019
40. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino G, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Civinini R, Rostagno C. Il Ruolo Prognostico del Delirium nell'Anziano con Frattura del Femore Prossimale: Esperienza dell'AOU Careggi. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019
41. Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Pelagalli G, Ungar A, Cartei A, Rostagno C, Civinini R, Govoni B, Mantovani G, Volpato S, Rapazzini P, Zurlo A, Mussi C, Corsi M, Lunardelli ML, Andreano A, Castoldi G, Floris P, Pizzonia M, Barone A, March A, Franzoni S, Bellelli G. Recupero Motorio in Pazienti con Frattura di Femore: Risultati dello Studio GIOG (Gruppo Italiano Ortogeriatría). XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019. Vincitore di premio come migliore comunicazione orale
42. Pelagalli G, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Ranalli C, Rostagno C, Civinini R. Sviluppo di un nuovo sistema di score predittivo per la valutazione della mortalità ospedaliera dei pazienti con frattura di femore. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019
43. Falchetti G, Ranalli C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Rostagno C. Sostituzione valvolare aortica per via percutanea in pazienti con frattura di femore femoree grave stenosi aortica: quale timing? report di 3 casi. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019
44. Ceccofiglio A. Commenti al 64° Congresso Nazionale (Roma 27-30 Novembre 2019). Bollettino SIGG Anno XVI – Nr. 03/2019 p.14

## Relazioni e presentazioni a convegni e congressi

1. Convegno SINERGIE “La geriatria incontra le altre specialità” (novembre 2017)
  - **moderatore e discussant** della relazione “Le terapie non farmacologiche nell’anziano: mito o realtà?” presentata dal Prof. Antonio Cherubini.
2. 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria “Invecchiamento: scenario 2.0” (dicembre 2017)
  - **relatore** di “L’anziano con il ‘capogiro’... vertigine, light headedness o presincope?” nell’ambito del SIMPOSIO SIGG-GIMSI “Cosa non è ancora chiaro nella sincope dell’anziano?”.
  - **moderatore** della sessione di comunicazioni orali “Miscellanea”
  - *presentazione* dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope (GIS) durante la riunione annuale
  - *presentazione* della comunicazione orale “Predittori di diagnosi precoce (< 30 giorni) dopo impianto di loop recorder nella sincope inspiegata”.
3. 14° Corso di aggiornamento multidisciplinare in cardiologia "Tigullio Cardiologia 2018" (aprile 2018)
  - *presentazione* della comunicazione orale “Il monitoraggio elettrocardiografico prolungato nella diagnosi di sincope inspiegata: quando utilizzare il loop recorder esterno”
4. Sede Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (luglio 2018)
  - *presentazione* dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope (GIS)
5. Convegno “SINERGIE: la geriatria incontra le altre specialità” (ottobre 2018)
  - **discussant** della relazione “Vertigini, dizziness, presincopi nell’anziano, spesso un difficile problema diagnostico-terapeutico”, presentata dal dott. Rudi Pecci.
6. Convegno “SESTO SENSO: nuove evidenze, orientamenti e strategie nella clinica dei disturbi audio-vestibolari di natura vascolare” (ottobre 2018)
  - **relatore** di “L’approccio multidisciplinare al paziente anziano con dizziness cronica: il ruolo del geriatra”.
7. Convegno “Sincopi insolite e nuove sincopi” (novembre 2018)
  - **relatore** di “Le cadute non spiegate nel paziente ricoverato in ortopedia”.
8. 63° Congresso Nazionale della Società italiana di Gerontologia e Geriatria (novembre 2018)
  - *presentazione* della comunicazione orale “Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura del femore prossimale: esperienza dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi”.



- *presentazione* dell'attività di ricerca del *Gruppo Italiano Sincope* durante la riunione annuale
9. Convegno della Società Italiana di Neurogeriatria (dicembre 2018)
    - *presentazione* della comunicazione orale "Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale."
  10. Congresso Nazionale "SINCOPE 2019" (febbraio 2019)
    - *presentazione* delle comunicazioni orali:  
 "Sicurezza e tollerabilità del tilt test e del massaggio del seno carotideo nel paziente anziano con demenza"  
 "Pazienti con vertigine valutati in Syncope Unit: risultati di uno studio osservazionale"
  11. Convegno "IV incontro apuano di otorinolaringoiatria" (marzo 2019)
    - **relatore** "La vertigine nell'anziano: problematiche vascolari e cognitive".
  12. 10° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatria (aprile 2019)
    - *presentazione* della comunicazione orale "Il valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale".
  13. Sede Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (luglio 2019)
    - *presentazione* dell'attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope
  14. Corso "La pianificazione condivisa delle cure nel percorso clinico assistenziali del DAI NMSeOS" (ottobre 2019)
    - *presentazione* di casi clinici inerenti "La valutazione preoperatoria dell'anziano fragile" e "complicanze end-stage nel paziente politraumatizzato".
  15. Convegno Sinergie "La geriatria incontra le altre specialità" (novembre 2019)
    - **moderatore** della sessione "Cadute e sincope nell'anziano con decadimento cognitivo. I risultati del Gruppo Italiano Sincope della SIGG".
  16. "64° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria: Continuità di affetti, continuità di cure". (novembre 2019)
    - **relatore** di "Sincope e Demenza" all'interno del simposio "La complessità biologica del paziente anziano cardiopatico".
    - *presentazione* dell'attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope durante la riunione annuale
  17. 4° Congresso Nazionale AMGE "Geriatria e dintorni un viaggio di incontri" (novembre 2019)
    - **relatore** di "Vertigine e vertigine: una sindrome geriatrica sconosciuta".

18. XIV Congresso Ortomed (dicembre 2019)
  - **relatore** di “Ruolo Prognostico del Delirium nell’Anziano con Frattura del Femore Proximale: Esperienza dell’AOU Careggi”.
19. Congresso Regionale Congiunto AIP-SIGG-SINDEM Sezione Regione Toscana (gennaio 2020)
  - **discussant** durante il “Simposio Syncope Unit”
20. Sede Nazionale Società Italiana Gerontologia e Geriatria (ottobre 2020)
  - **presentazione** dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope nell’ambito della riunione annuale (online).

## **Altre attività**

1. **Correlatore** della tesi di specializzazione in geriatria “Il Delirium in Ortogeriatrics: l’esperienza Fiorentina” del dottor Simone Pupo
2. **Correlatore** della tesi di laurea infermieristica “Prevalenza e gestione del dolore in pazienti anziani con frattura di femore” di Federico Ursi

## **Pubblicazioni e Presentazioni a Congressi della Dottoranda Alice Ceccofiglio durante il periodo 1.11.2017-31.12.2020**

### **a. Capitoli di libro**

1. Abete P, Rafanelli M, Galizia G, **Ceccofiglio A**, Ungar A. Capitolo 24: "Sincope Instabilità posturale e cadute" del "Manuale di Geriatria". Casa editrice EDRA. Stampato nel maggio 2019

### **b. Articoli in extenso su riviste internazionali dotate di impact factor**

2. **Ceccofiglio A**, Peruzzi G, Pecci R, Rafanelli M, Rivasi G, Tesi F, Riccardi A, Esposito G, Vanni S, Ungar A. Retrospective analysis of patients with dizziness evaluated in Syncope Unit: a real life experience. *European Geriatric Medicine*. 2018;9:383-387.
3. Mossello E, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Riccardi A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Differential diagnosis of unexplained falls in dementia: Results of "Syncope & Dementia" registry. *Eur J Intern Med*. 2018;50:41-46.
4. Testa G, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Curcio F, Martone AM, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. Hypotensive Drugs and Syncope Due to Orthostatic Hypotension in Older Adults with Dementia (Syncope and Dementia Study). *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:1532-1537
5. Rivasi G, Solari D, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Tesi F, Sutton R, Brignole M, Ungar A. Incidence and predictors of syncope recurrence after cardiac pacing in patients with carotid sinus syndrome. *Int J Cardiol*. 2018;266:119-123.
6. Bo M, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Boccardi V, Abete P, Tibaldi M, Aurucci ML, Fonte G, Falcone Y, Ungar A. Prevalence, predictors and clinical implications of prolonged corrected QT in elderly patients with dementia and suspected syncope. *Eur J Intern Med*. 2019;61:34-39.
7. Curcio F, Testa G, **Ceccofiglio A**, Martone AM, Riccio D, Nicosia F, Noro G, Bellelli G, Bo M, Mussi C, Landi F, Ungar A, Abete P. Memantine Induces Reflex Syncope in Elderly Patients With Dementia: Results From the Syncope and Dementia Study (SYD-Study). *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:130-132
8. **Ceccofiglio A**, Mussi C, Rafanelli M, Rivasi G, Bo M, Mossello E, Martone AM, Abete P, Ungar A. Increasing Prevalence of Orthostatic Hypotension as a Cause of Syncope With Advancing Age and Multimorbidity. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:586-588.

9. Mossello E, Rivasi G, Tortù V, Giordano A, Iacomelli I, Cavallini MC, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Rostagno C, Bari MD, Ungar A. Renal function and delirium in older fracture patients: different information from different formulas? *Eur J Intern Med*. 2020;71:70-75.
10. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mussi C, Mossello E, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Abete P, Ungar A. Atrial Fibrillation in Older Patients with Syncope and Dementia: Insights from the Syncope and Dementia Registry. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:1238-1242.
11. Rostagno C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Polidori G, Curcio M, Civinini R, Prisco D. Postoperative atrial fibrillation is related to a worse outcome in patients undergoing surgery for hip fracture. *Intern Emerg Med*. 2020 May 21.
12. Rostagno C, Polidori G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Boccaccini A, Peris A, Rubbieri G, Civinini R, Innocenti M. Takotsubo Syndrome: Is This a Common Occurrence in Elderly Females after Hip Fracture? *J Crit Care Med*. 2020;6:146-151.
13. **Ceccofiglio A**, Pecci R, Peruzzi G, Rivasi G, Rafanelli M, Vanni S, Ungar A. STANDING update: A retrospective analysis in the Emergency Department one year after its validation. *Emergency Care Journal* 2020;16:8848
14. Rostagno C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Magni A, Forni S, Civinini R, Boccaccini A. Perioperative Myocardial Infarction/Myocardial Injury is Associated with High Hospital Mortality in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. *J Clin Med*. 2020;9:4043.

#### **c. Articoli in extenso su atti congressuali nazionali**

15. **Ceccofiglio A**, Peruzzi G, Pecci R, Rafanelli M, Ungar A. L'anziano con il 'capogiro'... vertigine, light headedness o presincope? Atti congressuali 62° Congresso Nazionale SIGG "Invecchiamento: scenario 2.0"

#### **d. Abstract su atti congressuali internazionali**

16. **Ceccofiglio A**, Ungar A, Rostagno C, Govoni B, Mantovani G, Volpato S, Rapazzini P, Zurlo A, Mussi C, Corsi M, Lunardelli ML, Andreano A, Castoldi G, Floris P, Pizzonia M, Barone A, March A, Galmarini V, Franzoni S, Ranieri P, Bellelli G. Factors that promote motor recovery in patients with hip fracture: data from the Italian Orthogeriatric Group (GIOG) study. *Eur Geriatr Med* 2018; 9 (Suppl 1):S77.
17. Tesi F, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Sacco FC, Ungar A. Complex diagnosis of transient loss of consciousness in older patients: a case report. *Eur Geriatr Med* 2018; 9 (Suppl 1):S271

18. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mossello E, Mussi C, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Abete P, Ungar A. Atrial fibrillation in elderly patients with syncope and dementia. Clinical insights from a large multicenter Italian Registry. Abstract book ESC congress 2019
19. **Ceccofiglio A**, Fumagalli S, Mossello E, Mussi C, Bo M, Martone AM, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Langellotto A, Tava G, Boccardi V, Tonon E, Rivasi G, Rafanelli M, Abete P, Ungar A. Characteristics and long-term outcome in atrial fibrillation patients with syncope and dementia. Results from Syncope and Dementia (SYD) Registry. Eur Geriatr Med (2019) 10 (Suppl 1):S120
20. Castelli A, Mannarino GM, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Rostagno C, Ungar A. Handshake test, a pilot study: a new tool to detect delirium in hip fracture patients? Eur Geriatr Med (2019) 10 (Suppl 1):S238

#### **e. Abstract su atti congressuali nazionali**

21. **Ceccofiglio A**, Venzo S, Marozzi I, Rafanelli M, Tesi F, Rivasi G, Gori Sacco FC, Giannini I, Peruzzi G, Mossello E, Ungar A. Predittori di diagnosi precoce (< 30 giorni) dopo impianto di loop recorder nella sincope inspiegata. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
22. Rafanelli M, Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari del follow-up dello studio "syncope and dementia". 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
23. Tesi F, Rafanelli M, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Bellelli G, Nicosia F, Mussi C, Bo M, Riccio O, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Caratteristiche dei pazienti affetti da demenza con sincope ipotensiva ortostatica: i risultati dello studio osservazionale multicentrico SYD (syncope and dementia). 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
24. Rivasi G, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Sgrilli F, Bulgaresi M, Giordano A, Martella L, Lorenzi C, Ungar A. Prevalenza e predittori di ipotensione ortostatica nel paziente iperteso. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
25. Curcio F, Liguori I, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Mussi C, Ghidoni G, Noro G, Tava G, Nicosia F, Bertoni D, Bo M, Tibaldi M, Bellelli G, Zazzetta S, Riccio D, Orani B, Martone AM, Landi F, Ungar A, Abete P. Ruolo dei farmaci ipotensivanti nella genesi della sincope ortostatica nel paziente anziano con demenza: studio sincope-demenza (SYD-study). 62°

Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017

26. Peruzzi G, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Tesi F, Rivasi G, Venzo S, Gori Sacco FC, Marozzi I, Giannini I, Riccardi A, Esposito G, Pecci R, Vanni S, Ungar A. Pazienti giovani e anziani con diziness valutati in Syncope Unit: risultati di uno studio osservazionale. 62° Congresso Nazionale SIGG, "Invecchiamento: scenario 2.0". Napoli 29 Nov-2 Dic 2017
27. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Mossello E, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Rafanelli M, Rivasi G, Tava G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali non spiegate nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari di follow-up dello studio "syncope and dementia". 18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatra "Invecchiamento, fragilità e complessità: quando umanità e scienza camminano insieme". Firenze, Palazzo dei congressi 12-14 aprile 2018
28. Rafanelli M, Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rivasi G, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Caratteristiche dei pazienti affetti da demenza con sincope ipotensiva ortostatica: i risultati dello studio osservazionale multicentrico SYD (syncope and dementia), 18° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatra "Invecchiamento, fragilità e complessità: quando umanità e scienza camminano insieme". Firenze, Palazzo dei congressi 12-14 aprile 2018
29. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Mossello E, Mussi C, Bellelli G, Rafanelli M, Rivasi G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Landi F, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Noro G, Abete P, Ungar A. Impatto prognostico delle cadute non sincopali inspiegate nei pazienti anziani con demenza: risultati preliminari del follow-up dello studio "syncope and dementia". Convegno Tigullio Cardio 2018, Santa Margherita Ligure 5-6 Aprile 2018.
30. **Ceccofiglio A**, Venzo S, Marozzi I, Rafanelli M, Rivasi G, Tesi F, Gori Sacco FC, Giannini I, Mossello E, Ungar A. Il monitoraggio elettrocardiografico prolungato nella diagnosi di sincope inspiegata: quando utilizzare il loop recorder esterno, Convegno Tigullio Cardio 2018, Santa Margherita Ligure 5-6 Aprile 2018.
31. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Polidori G, Ranalli C, Rubbieri G, Mannarino GM, Curcio M, Cammilli A, Lorenzi C, Giordano A, Ronchetti M, Ungar A, Rostagno C. Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale: esperienza dell'azienda ospedaliero universitaria di careggi. Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
32. Curcio F, Liguori I, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. La memantina è associata a sincope neuromediata in pazienti anziani con demenza: risultati dello

studio sincope-demenza (syd-study). Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.

33. Aurucci M, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, Martone A, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Boccardi V, Abete P, Tibaldi M, Li Puma F, Brunetti E, Falcone Y, Ungar A, Bo M. Prevalenza, implicazioni cliniche e predittori di qt lungo in pazienti anziani con diagnosi di demenza e sospetta sincope. analisi dallo studio "syncope and dementia" (SYD). Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
34. Ronchetti M, Lorenzi C, **Ceccofiglio A**, Mannarino GM, Rubbieri G, Curcio M, Cammilli A, Polidori G, Ranalli G, Cartei A, Rostagno C. Importanza della valutazione cardiogeriatrica nell'anziano con infarto miocardico sottoposto ad intervento di frattura di femore: un caso clinico. Atti congressuali SIGG 2018. 8 novembre-1 dicembre 2018 Roma.
35. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino GM, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Ronchetti M, Cavallini MC, Ungar A, Rostagno C. Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale. Atti congressuali SINEG 2018. 13 -14 dicembre 2018 Roma.
36. Curcio F, **Ceccofiglio A**, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, Riccio D, Martone AM, Noro G, Landi F, Ungar A, Abete P. Memantina e sincope riflessa in pazienti anziani con demenza: risultati dello studio sincope-demenza (SYD-study). Atti congressuali SINEG 2018. 13 -14 dicembre 2018 Roma.
37. Tesi F, **Ceccofiglio A**, Rafanelli M, Mussi C, Bo M, Nicosia F, Bellelli G, Riccio D, Martone AM, Langellotto A, Tonon E, Tava G, Abete P, Ungar A. Sicurezza e tollerabilità del tilt test e del massaggio del seno carotideo nel paziente anziano con demenza. Atti congressuali SINCOPE 2019. 7-8 Febbraio 2019 Roma.
38. **Ceccofiglio A**, Rudi P, Giulia P, Riccardi A, Esposito G, Rafanelli M, Rivasi G, Sacco FC, Tesi F, Venturini S, Vanni S, Ungar A. Pazienti con dizziness valutati in syncope unit: risultati di uno studio osservazionale. Atti congressuali SINCOPE 2019. 7-8 Febbraio 2019 Roma. Vincitore di premio come migliore comunicazione orale
39. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino G, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Cavallini MC, Ungar A, Rostagno C. Il valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale. Atti congressuali 19° Congresso Nazionale Società Italiana di Psicogeriatrica. Firenze, 4-6 Aprile 2019
40. **Ceccofiglio A**, Cartei A, Mossello E, Rubbieri G, Mannarino G, Polidori G, Ranalli C, Curcio M, Cammilli A, Civinini R, Rostagno C. Il Ruolo Prognostico del Delirium nell'Anziano con Frattura del Femore

Prossimale: Esperienza dell'AOU Careggi. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019

41. Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Pelagalli G, Ungar A, Cartei A, Rostagno C, Civinini R, Govoni B, Mantovani G, Volpato S, Rapazzini P, Zurlo A, Mussi C, Corsi M, Lunardelli ML, Andreano A, Castoldi G, Floris P, Pizzonia M, Barone A, March A, Franzoni S, Bellelli G. Recupero Motorio in Pazienti con Frattura di Femore: Risultati dello Studio GIOG (Gruppo Italiano Ortogeriatría). XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019. Vincitore di premio come migliore comunicazione orale
42. Pelagalli G, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Cartei A, Ranalli C, Rostagno C, Civinini R. Sviluppo di un nuovo sistema di score predittivo per la valutazione della mortalità ospedaliera dei pazienti con frattura di femore. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019
43. Falchetti G, Ranalli C, Cartei A, Rubbieri G, **Ceccofiglio A**, Rostagno C. Sostituzione valvolare aortica per via percutanea in pazienti con frattura di femore femoree grave stenosi aortica: quale timing? report di 3 casi. XIV Congresso Ortomed, Firenze 12-14 dicembre 2019
44. Ceccofiglio A. Commenti al 64° Congresso Nazionale (Roma 27-30 Novembre 2019). Bollettino SIGG Anno XVI – Nr. 03/2019 p.14



## Relazioni e presentazioni a convegni e congressi

1. Convegno SINERGIE “La geriatria incontra le altre specialità” (novembre 2017)
  - **moderatore e discussant** della relazione “Le terapie non farmacologiche nell’anziano: mito o realtà?” presentata dal Prof. Antonio Cherubini.
2. 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria “Invecchiamento: scenario 2.0” (dicembre 2017)
  - **relatore** di “L’anziano con il ‘capogiro’... vertigine, light headedness o presincope?” nell’ambito del SIMPOSIO SIGG-GIMSI “Cosa non è ancora chiaro nella sincope dell’anziano?”.
  - **moderatore** della sessione di comunicazioni orali “Miscellanea”
  - *presentazione* dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope (GIS) durante la riunione annuale
  - *presentazione* della comunicazione orale “Predittori di diagnosi precoce (< 30 giorni) dopo impianto di loop recorder nella sincope inspiegata”.
3. 14° Corso di aggiornamento multidisciplinare in cardiologia "Tigullio Cardiologia 2018" (aprile 2018)
  - *presentazione* della comunicazione orale “Il monitoraggio elettrocardiografico prolungato nella diagnosi di sincope inspiegata: quando utilizzare il loop recorder esterno”
4. Sede Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (luglio 2018)
  - *presentazione* dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope (GIS)
5. Convegno “SINERGIE: la geriatria incontra le altre specialità” (ottobre 2018)
  - **discussant** della relazione “Vertigini, dizziness, presincopi nell’anziano, spesso un difficile problema diagnostico-terapeutico”, presentata dal dott. Rudi Pecci.
6. Convegno “SESTO SENSO: nuove evidenze, orientamenti e strategie nella clinica dei disturbi audio-vestibolari di natura vascolare” (ottobre 2018)
  - **relatore** di “L’approccio multidisciplinare al paziente anziano con dizziness cronica: il ruolo del geriatra”.
7. Convegno “Sincopi insolite e nuove sincopi” (novembre 2018)
  - **relatore** di “Le cadute non spiegate nel paziente ricoverato in ortopedia”.
8. 63° Congresso Nazionale della Società italiana di Gerontologia e Geriatria (novembre 2018)
  - *presentazione* della comunicazione orale “Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura del femore prossimale: esperienza dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi”.

- *presentazione* dell'attività di ricerca del *Gruppo Italiano Sincope* durante la riunione annuale
9. Convegno della Società Italiana di Neurogeriatria (dicembre 2018)
    - *presentazione* della comunicazione orale "Valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale."
  10. Congresso Nazionale "SINCOPE 2019" (febbraio 2019)
    - *presentazione* delle comunicazioni orali:  
 "Sicurezza e tollerabilità del tilt test e del massaggio del seno carotideo nel paziente anziano con demenza"  
 "Pazienti con vertigine valutati in Syncope Unit: risultati di uno studio osservazionale"
  11. Convegno "IV incontro apuano di otorinolaringoiatria" (marzo 2019)
    - **relatore** "La vertigine nell'anziano: problematiche vascolari e cognitive".
  12. 10° Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicogeriatria (aprile 2019)
    - *presentazione* della comunicazione orale "Il valore prognostico del delirium nel paziente con frattura di femore prossimale".
  13. Sede Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (luglio 2019)
    - *presentazione* dell'attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope
  14. Corso "La pianificazione condivisa delle cure nel percorso clinico assistenziali del DAI NMSeOS" (ottobre 2019)
    - *presentazione* di casi clinici inerenti "La valutazione preoperatoria dell'anziano fragile" e "complicanze end-stage nel paziente politraumatizzato".
  15. Convegno Sinergie "La geriatria incontra le altre specialità" (novembre 2019)
    - **moderatore** della sessione "Cadute e sincope nell'anziano con decadimento cognitivo. I risultati del Gruppo Italiano Sincope della SIGG".
  16. "64° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria: Continuità di affetti, continuità di cure". (novembre 2019)
    - **relatore** di "Sincope e Demenza" all'interno del simposio "La complessità biologica del paziente anziano cardiopatico".
    - *presentazione* dell'attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope durante la riunione annuale
  17. 4° Congresso Nazionale AMGE "Geriatria e dintorni un viaggio di incontri" (novembre 2019)
    - **relatore** di "Vertigine e vertigine: una sindrome geriatrica sconosciuta".

18. XIV Congresso Ortomed (dicembre 2019)
  - **relatore** di “Ruolo Prognostico del Delirium nell’Anziano con Frattura del Femore Prossimale: Esperienza dell’AOU Careggi”.
19. Congresso Regionale Congiunto AIP-SIGG-SINDEM Sezione Regione Toscana (gennaio 2020)
  - **discussant** durante il “Simposio Syncope Unit”
20. Sede Nazionale Società Italiana Gerontologia e Geriatria (ottobre 2020)
  - **presentazione** dell’attività di ricerca del Gruppo Italiano Sincope nell’ambito della riunione annuale (online).

### **Altre attività**

1. **Correlatore** della tesi di specializzazione in geriatria “Il Delirium in Ortogeriatrics: l’esperienza Fiorentina” del dottor Simone Pupo
2. **Correlatore** della tesi di laurea infermieristica “Prevalenza e gestione del dolore in pazienti anziani con frattura di femore” di Federico Ursi

In Fede,

Dr.ssa Alice Ceccofiglio

